

München 1960

**Über die Bestimmung der
17-ketogenen Steroide bei normalen
Kindern mit 3 Modifikationen der
Zimmermann'schen Farbreaktion
unter Auslassung der Kochhydrolyse**

Günter Widmaier



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER UNIVERSITÄTS-KINDERKLINIK IM
DR. v. HAUNER'SCHEN KINDERSPITAL

Vorstand: Prof. Dr. Alfred Wiskott

**Über die Bestimmung der 17-ketogenen
Steroide bei normalen Kindern mit
3 Modifikationen der Zimmermann'schen
Farbreaktion unter Auslassung der
Kochhydrolyse**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Günter Widmaier
aus Frankfurt/Main

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent; Professor Dr. A. WISKOTT
Dekan; Professor Dr. H. SCHWIEGK

Tag der mündlichen Prüfung: 28. 6. 1960



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1) EINLEITUNG	5
2) METHODIK	9
a) Oxydation	10
b) Extraktion	11
c) Kolorimetrie	11
3) MATERIAL	13
4) ERGEBNISSE	15
a) Methodischer Fehler	15
b) 17-KGS-Werte mit Gruppeneinteilung und statistischer Be- rechnung	17
c) Einzelne Versuche mit Kochhydrolyse (mit Tabellen)	25
5) BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	27
a) Besprechung der 17-KGS-Ausscheidung (mit Tabellen und Kurven)	27
b) Vergleich der 3 Kolorimetriemethoden	28
c) Besprechung der Untersuchungen mit Kochhydrolyse	37
6) ÜBER DIE BERECHTIGUNG DER KORREKTUR IN METHODE I	39
7) ZUSAMMENFASSUNG	41
8) LITERATURVERZEICHNIS	43

EINLEITUNG

Die zunehmende Kenntnis über die entzündungshemmende Wirkung der Nebennierenrindenhormone hat zur breiten Anwendung dieser Substanzen in der Medizin geführt.

Nach Aufklärung ihrer chemischen Struktur erwiesen sich die von der Nebennierenrinde produzierten Hormone als Abkömmlinge des Sterans wie z.B. auch die Sexualhormone und Gallensäuren, das Cholesterin und Vitamin D. Die etwa 30 aus der Rindenschicht stammenden Substanzen werden als Corticosteroide (Cst) bezeichnet. Sie sind eine Gruppe charakteristisch substituierter C-21-Steroide.

Durch Behebung von Ausfallserscheinungen an adrenalectomierten Tieren erweisen sich jedoch nur 7 Cst. als lebenserhaltend. Die biologisch am aktivsten Substanzen sind:

- | | |
|----------------------------|-----------------------------------|
| 1) Hydrocortison | 5) Desoxycorticosteron |
| 2) Cortison | 6) Hydroxy-11-Desoxycorticosteron |
| 3) Corticosteron | 7) Aldosteron |
| 4) 11-Dehydrocorticosteron | |

Die von der Nebenniere an das Blut abgegebenen Substanzen erfüllen vielerlei Aufgaben im Organismus.

Man teilt die Cst., denen eine spezifische Wirkung zugeschrieben wird, in drei Gruppen ein:

- 1) Mineralocorticoide
Sie nehmen an der Regulation des Mineral- und Wasserhaushaltes teil.
- 2) Glucocorticoide
Diese wirken besonders auf den Kohlehydratstoffwechsel, jedoch auch auf den Eiweiß-, Fett- und Mineralstoffwechsel. Ausserdem kommt es unter ihrem Einfluss zu einer Herabsetzung der Reaktionsbereitschaft der Gefässe, der Synovia und des Bindegewebes, d. h. zu einem entzündungshemmenden Effekt.
- 3) Androsteroid
Diese haben eine androgene oder östrogene Wirkung und damit einen Einfluss auf die Bildung sekundärer Geschlechtsmerkmale.

Obwohl sich an adrenalectomierten Tieren eine bestimmte Wirkung der einzelnen Cst. nachweisen lässt, sind alle imstande, mehrere Aufgaben zu übernehmen. Nach Kenntnis ihrer Hauptwirkung aber ist es möglich, bei Erkrankungen der Nebenniere die Ausfallserscheinungen durch betreffende Hormongaben auszugleichen. Da die Nebenniere nicht imstande ist, ihre Substanzen zu speichern, liegt der

Hormongehalt des Blutes beträchtlich höher als in der Drüse selbst. Die im Blut kreisenden Cst. gelangen in Leber, Milz und Niere, wo ihr Um- und Abbau durch Reduktion und Koppelung an Glukuron- und Schwefelsäuren erfolgt. Nach kurzer Verweildauer im Blut kommt es zur Ausscheidung dieser konjugierten Steroide durch die Niere (ROSENKILDE und SCHROEDER 1956). Diese sogenannten Harnmetaboliten - weil sie nicht mehr in ursprünglicher Form vorliegen - sind meistens Tetrahydroverbindungen, wobei nur ein geringer Teil der C-21-Steroide weiter zu C-17-Steroiden abgebaut wird (LIEBERMANN u. a. 1950/1951), (SCHNEIDER 1952), BAGETT u. a. 1953).

Um die Funktion gesunder und kranker Nebennieren beurteilen zu können, sind zahlreiche Untersuchungsmethoden in Blut und Harn angegeben worden.

Zur Cst.-Bestimmung im Blut wird hauptsächlich die Methode nach PORTER und SILBER angewendet, wobei eine Erfassung der 17-Oxy-Cst. mit einer Dioxyacetonsseitenkette durch die Phenylhydrazin-Schwefelsäurefärbung erfolgt (PORTER und SILBER, 1950); (PORTER und SILBER, 1954); (NELSON und SAMUELS, 1952).

Der Nachweis der Harnsst. beruht auf dem Vorkommen typischer Seitenketten, die chemische Gruppenbestimmungen ermöglichen (DICZFALUSY u. a. 1956). So kann ein Teil der Harnmetaboliten durch reduzierende Eigenschaften seiner Seitenketten (TALBOT, 1945); (HEARD und SOBEL, 1946); (STAUDINGER und SCHMEISSER, 1950), andere durch Bildung von Formaldehyd und Azetaldehyd bestimmt werden (LÖWENSTEIN, COCORAN und PAGE, 1946); (COX, 1952), wieder andere bilden mit Phenylhydrazin und Schwefelsäure einen Farbkomplex (PORTER und SILBER, 1954).

Für klinische Untersuchungen hat sich die 1952 von NORYMBERSKY angegebene Methode, konjugierte Cst. einer Natriumwismutat-oxydation zu unterziehen, gut bewährt. Dabei erfolgt eine Umwandlung der C-21-Steroide zu C-19-Steroiden mit einer 17-Ketogruppe (17 KS). Es werden nur solche Steroide umgewandelt, die folgende Seitenketten besitzen:

- 1) $\text{COH} - \text{CHOH} - \text{CH}_3$ (C_{17} - 20 glykol)
- 2) $\text{COH} - \text{CHOH} - \text{CH}_2\text{OH}$ (C_{17} - 20, 21 triol)
- 3) $\text{COH} - \text{CO} - \text{CH}_2\text{OH}$ (C_{17} - 21 diol)

Auch in unserer Klinik ist die Bestimmung der 17 KGS nach NORYMBERSKY, STUBBS und WEST durchgeführt worden, da:

- 1) durch die Umwandlung der 17-OH-St. mit Natriumwismutat zu den stabileren 17-KS die Schwierigkeit der Hydrolyse am besten umgangen wird;

- 2) mit diesem Verfahren gleichzeitig 3 von 6 bekannten Seitenkettentypen erfasst werden können;
- 3) diese Methode den Vorteil einer relativ schnellen und einfachen Ausführbarkeit hat, so dass sie routinemässig im klinischen Labor durchgeführt werden kann.

Die kolorimetrische Bestimmung wird mit der 1935 von ZIMMERMANN angegebenen Methode und deren Modifikationen durchgeführt, wobei die 17-KS durch Farbreaktion mit Dinitrobenzol im alkalischen Milieu bestimmt werden (ZIMMERMANN, 1935/1936).

Normalwertuntersuchungen der 17-KGS-Ausscheidung bei Kindern wurden nur wenige durchgeführt.

Die von NORYMBERSKY mit der Modifikation nach CALLOW gefundenen 17-KGS-Werte bei Kindern stimmen mit unseren Ergebnissen im entsprechenden Alter gut überein. BORTH u. a. bestimmten alle 17-OH-Cst. nach der Modifikation von APPLEBY (1954), die eine Erweiterung der von NORYMBERSKY angegebenen Methode darstellt. Ihre Ergebnisse liegen im Bereich unserer Werte, die mit Methode I ermittelt wurden. Ebenso gleichen die von BIEBRICH (1956) mit der Bestimmung nach STAUDINGER und BAUER (1954) gewonnenen Ergebnisse für die Ausscheidung der reduzierenden, freien und gebundenen Corticoide etwa den von uns mit Methode I gefundenen Werten.

Untersuchungen der 17 KGS-Ausscheidung mit 3 Kolorimetriemethoden sind bisher aber nur an unserer Klinik durchgeführt worden (FREISLEDERER, 1958); (BUTENANDT, 1958).

In die Originalmethode und den von BUTENANDT durchgeführten Untersuchungen ist eine Kochhydrolyse eingeschaltet. Da die Steroide grösstenteils in einer konjugierten und dadurch erst wasserlöslichen, aber ätherunlöslichen Form ausgeschieden werden, muss eine Trennung von ihren Säurebindungen erfolgen. Diese Spaltung wird seit je durch die Kochhydrolyse mit Salzsäure erreicht.

NORYMBERSKY und SERMIN haben aber zeigen können, dass eine Spaltung an Säuren gebundener Steroide schon allein durch das 50 % Eisessigmilieu bedingt wird. Durch nachfolgende Bestimmung sind 2/3 der Steroidausgangsmengen in freier Form im Urin erfasst worden. (NORYMBERSKY und SERMIN, 1953). Da die Kochhydrolyse nun eine Weiterspaltung bewirkt, müssten die Werte freier Steroide im Harn ansteigen. Bei Durchführung von Parallelversuchen konnten aber NORYMBERSKY und SERMIN zeigen, dass die Bestimmungen mit Kochhydrolyse niedriger ausfielen als die ohne Kochhydrolyse (NORYMBERSKY und SERMIN, 1953). Wie ist dieses Ergebnis nun zu erklären? Beide Autoren nehmen an, dass die Kochhydrolyse nicht nur eine Spaltung sondern auch eine Schädigung der konjugierten

Steroide bewirken könne. Wahrscheinlich kommt es hauptsächlich zur Zerstörung der empfindlicheren an Glucuronsäure gekoppelten Substanzen, die den Hauptanteil gebundener Cst. ausmachen. Durch Zerstörung ihrer charakteristischen Seitenketten fallen diese Substanzen für die nachfolgende Bestimmung aus. Da aber auch die β , γ ungesättigten Steroidsulfate zerstört werden, scheint sich die Kochhydrolyse nur für den geringen Anteil der an Schwefelsäure gebundenen Steroide als ideal zu erweisen (NORYMBERSKY und SERMIN, 1953).

Mein Arbeitsziel besteht darin - unter Verzicht auf die Kochhydrolyse -, Werte der 17-KGS-Ausscheidung normaler Kinder mit 3 Modifikationen der Zimmermann'schen Farbreaktion zu bestimmen.

Die gewonnenen Ergebnisse und deren Verhältnis zueinander sind zu erörtern.

METHODIK

Die 17-KGS-Bestimmung wird in Anlehnung an die von NORYMBERSKY angegebene Methode und deren Modifikation nach DICZFALUSY durchgeführt (DICZFALUSY, 1955).

Beide Autoren gehen von gleichen Urinmengen aus, wobei DICZFALUSY aber unter Verwendung grösserer Mengen von Natriumwismutat die Oxydationszeit von 30 Minuten auf 1 Stunde ausdehnt. Anschliessend muss das Reaktionsgemisch 24 Stunden stehen. Während DICZFALUSY Äther als Reaktionsmittel angibt, verwendet NORYMBERSKY Äthylenchlorid.

Wir übernehmen für unsere Versuche die Verwendung von Äther als Extraktionsmittel und die Verlängerung der Oxydationszeit, da mit dieser Modifikation höhere Werte erzielt werden. Ein weiterer Vorteil besteht darin, dass sich Äther gut von der wässrigen Phase abhebt, während bei Verwendung von Äthylenchlorid die beiden Phasen nur durch Zentrifugieren getrennt werden können.

Wir gehen von grösseren Urinmengen aus, da der 17-KGS-Gehalt bei Kinder niedriger als bei Erwachsenen ist, die Bestimmung mit 3 verschiedenen Kolorimetriemethoden erfolgt, und ausserdem in anderweitigen Untersuchungen der verbleibende Extrakt zur papierchromatographischen Auftrennung gebraucht wird.

Zur Bestimmung benötigt man 24-Stundenurine, deren bakterielle Zersetzung durch Zugabe von je 5 cm³ Eisessig vermieden wird. Meistens erfolgt eine sofortige Verarbeitung. Treten Verzögerungen ein, können die Urine für kurze Zeit im Kühlschrank aufbewahrt werden.

Die Kolorimetrie wird mit der 1935 von ZIMMERMANN angegebenen Reaktion und in verschiedenen Modifikationen durchgeführt.

Bei der von ZIMMERMANN angegebenen 17-KS-Bestimmung wird ein Farbstoff gebildet, der auf eine Reaktion zwischen einem an Kohlenstoff sitzendem, aber durch bestimmte Gruppen aktiviertem Wasserstoff und Polynitrokörpern in alkalischem Milieu beruht. Dieser Farbstoff weist ein charakteristisches Absorptionsmaximum im Grünen auf (ZIMMERMANN 1935/1936). Bei Anwendung der Harnextrakte resultieren violettbraune bis gelbbraune Farbgemische, deren Absorptionsmaximum im violetten Teil des sichtbaren Spektrums liegt.

Die Farbabweichung ist auf Mitreaktion fremder Substanzen zurückzuführen, wie z.B. 20-KS, α -ungesättigte 3-KS und Kreatinin. Einer Ergebnisverfälschung begegnet man durch Ausschaltung dieser störenden Chromogene. Hierzu kann man sich der Korrekturformel bedienen. Dazu erfolgt eine Messung der Extinktion bei Absorptionsmaximum der gesuchten Verbindung (536 m μ) und zur Korrektur eine Extinktionsmessung im Absorptionsmaximum der auszuschliessenden Farbe (420 m μ).

allerdings müssen sich die Absorptionskurven beider Komponenten in den gewählten Spektralbereichen verschieden verhalten und sich ihre Einzelfarben addieren (ZIMMERMANN, 1952).

Zur kolorimetrischen Bestimmung benützen wir die von ZIMMERMANN und CALLOW angegebenen Modifikationen der Zimmermann'schen Methode.

Bei der 1938 von CALLOW angegebenen Modifikation wird die Farbe in rein al-koholischem Milieu entwickelt. Mit absolutem Alkohol wird anschliessend ver-dünnt und in den beiden oben angegebenen Spektralbereichen gemessen. Die ma-thematische Korrektur erfolgt mit einer Korrekturformel, der die Vierordt'sche Gleichung zugrundeliegt:

$$\text{korrigierte Extinktion} = \frac{\text{Ext. (grün)} - \text{Ext. (violett)}}{B - A}$$

Werden die ermittelten Extinktionen in die Formel eingesetzt, erhält man den Wert der korrigierten Extinktion, die eine Ablesung der 17-KS-Konzentration auf einer mit Dehydroandrosteron aufgestellten Eichkurve ermöglicht.

In Methode II wird die Farbe in alkalischem Milieu entwickelt und in den ange-ggebenen Spektralbereichen gemessen (S 53 ; S 42). Die mathematische Korrek-tur erfolgt mit der von ZIMMERMANN für Dehydroandrosteron aufgestellten For-mel.

$$\text{Konzentration (Dehydroandrosteron)} = \text{Ext. (grün)} \cdot A - \text{Ext. (violett)} \cdot B$$

A und B sind temperaturabhängige Extinktionskoeffizienten und betragen bei ei-ner Reaktionstemperatur von 25° A = 52, B = 28. Da in den Urinextrakten keine reinen Dehydroandrosteron-Testosterongemische vorliegen, können Ergeb-nisse über- und unterkorrigiert sein (SPIEGELHOFF u. a., 1955).

Mit einer 1952 von ZIMMERMANN, ANTON und PONTIUS angegebenen Modi-fikation besteht eine weitere Möglichkeit, störende, farbgebende Substanzen aus-zuschliessen. Der spezifische Farbstoff wird mit Chloroform oder Äther extrahiert, wobei eine Trennung von Störsubstanzen erfolgt. Das Extinktionsmaximum liegt bei 500 mμ.

Zur 17-KGS-Bestimmung ist folgender Arbeitsgang durchzuführen:

a) Oxydation

Zu je 50 cm³ Urin gibt man 50 cm³ Eisessig und 12 g NaBiO₃. Nach einständi-gem Schütteln im Schüttelapparat bleibt das Reaktionsgemisch etwa 24 Stunden stehen. Das sich absetzende Natriumwismutat wird durch Zentrifugieren von der überstehenden hellen Flüssigkeit getrennt. Zur weiteren Verarbeitung nimmt man

je 50 cm^3 der Flüssigkeit ab und gibt zur Ausschaltung oxydierender Restsubstanzen 3 cm^3 einer 3 % Natriumhydrosulfidlösung hinzu. Anschliessend wird mit $50 \text{ cm}^3 \text{ H}_2\text{O}$ verdünnt.

b) Extraktion

Zur Extraktion werden pro Arbeitsgang 4 - 8 Urinproben in Scheidetrichter umgefüllt, jeweils mit 100 und 50 cm^3 Äther versetzt und 1 - 2 Min. im Schüttelapparat geschüttelt. Man lässt die ätherischen Phasen ab, vereinigt sie, und unterzieht sie einer Reinigung durch zweimaliges Ausschütteln mit 10 % Natronlauge (NaOH). Anschliessend wird dreimal mit $50 \text{ cm}^2 \text{ H}_2\text{O}$ bis zur Neutralisation ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte werden bei Zimmertemperatur in einem Vakuumtopf zum Trocknen gebracht.

c) Kolorimetrie

Methode I

Der sich im Becherglas befindende Extrakt wird unter leichter Erwärmung in 1 cm^3 absolutem Alkohol gelöst. Man gibt in jedes Reagenzglas $0,2 \text{ cm}^3$ des alkoholischen Harnextraktes, $0,2 \text{ cm}^3$ einer 2,5 % alkoholischen Kalilauge und $0,2 \text{ cm}^3$ einer alkoholischen Dinitrobenzollösung. Es wird ein Reagentienleerwert mitgeführt, wobei der alkoholische Harnextrakt durch absoluten Alkohol zu ersetzen ist. Man stellt die verschlossenen Reagenzgläser nach intensivem Schütteln in einen Thermostaten von 25° . Dort bleiben sie, vor direktem Licht geschützt, genau 1 Stunde stehen. Nach abgelaufener Reaktionszeit wird die tiefviolette Farbe durch Zugabe von 10 cm^3 absolutem Alkohol verdünnt, und dieser Farbstoff gegen den Reagentienleerwert zuerst mit einem grünen Filter (S 53) und dann mit einem violetten Filter (S 42) gemessen. Pro Ansatz führt man einen Eichwert einer 20 % DHA-Lösung mit. Aus der Konzentration des alkoholischen Extraktes wird die Tagesmenge des 17-KGS in mg/DHA Äquivalenten bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die in 25 cm^3 Urin enthaltenen 17-KGS in 1 cm^3 Alkohol gelöst sind, also ein Konzentrationsverhältnis von 1 : 25 vorliegt. Bei der Berechnung ist ausserdem auf die gesammelte Tagesurinmenge zu achten.

Methode II

Die restlichen $0,8 \text{ cm}^3$ des alkoholischen Harnextraktes werden mit absolutem Alkohol auf 10 cm^3 aufgefüllt. Zur Farbreaktion verwendet man je $1,5 \text{ cm}^3$ des alkoholischen Harnextraktes, der wässrigen $3\% \text{ KOH}$ und der 2 % alkoholischen Dinitrobenzollösung. Für jeden Extrakt setzt man einen Extraktleerwert an, wobei die 2 % Dinitrobenzollösung durch absoluten Alkohol zu ersetzen ist. Pro Ansatz führt man einen Reagentienleerwert und einen Eichwert einer 5 $\text{mg}\%$ DHA-Lösung mit. Nach 1-stündiger Reaktionszeit im Thermostaten (25°) ist jeder Ex-

trakt gegen seinen Extraktleerwert, der Reagentienleerwert gegen absoluten Alkohol abzumessen. Man zieht die Extinktion des Reagentienleerwertes von der jeweiligen Hauptextinktion ab. Durch Einsetzen der Extinktionen in die Zimmermann'sche Korrekturformel wird die 17-KGS-Konzentration in mg/DHA Äquivalenten bestimmt.

Bei der Berechnung ist zu berücksichtigen, dass die Urinausgangsmenge 25 cm^3 beträgt, die darin vorkommenden 17-KGS also in 10 cm^3 absolutem Alkohol gelöst sind. Es liegt somit ein Verhältnis von 10 : 25 vor. Ausserdem ist darauf zu achten, dass die Konzentration nur noch $4/5$ der normalen Konzentration beträgt, da für Methode I bereits $1/5$ des Extraktes entnommen wurde.

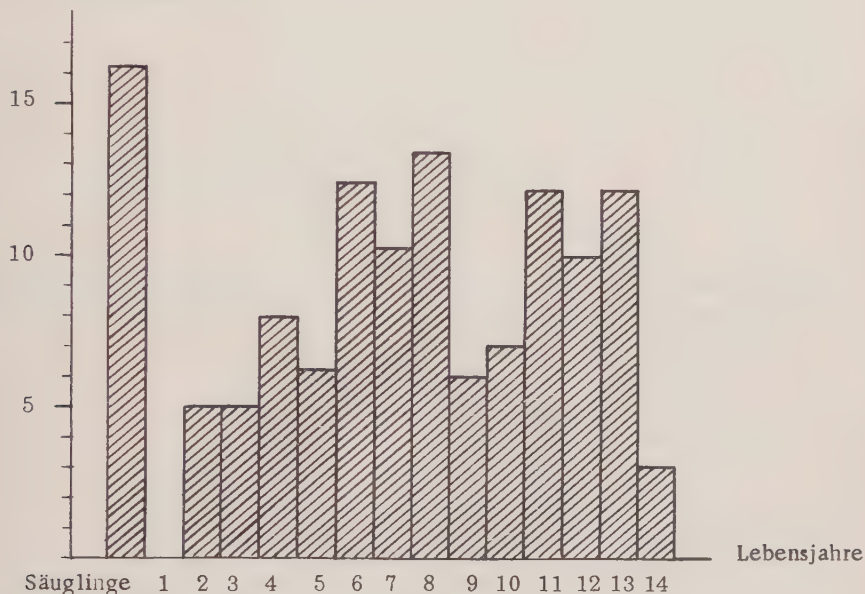
Methode III

Man setzt je 2 cm^3 des alkoholischen Harnextraktes, der 3 n KaOH und einer 2 % alkoholischen Dinitrobenzollösung an. Zu jedem Extrakt benötigt man einen Extraktleerwert, wobei die 2 % Dinitrobenzollösung durch absoluten Alkohol zu ersetzen ist. Ausserdem wird sowohl ein Reagentienleerwert als auch ein Eichwert einer 5 % DHA-Lösung mitgeführt. Nach 1-stündiger Reaktionszeit im Thermostaten wird der entstandene Farbstoff mit 8 cm^3 Chloroform ausgeschüttelt und anschliessend durch wasserfreies Natriumsulfat filtriert. Die Messung erfolgt in einem Spektralbereich (S 49), wobei jeder Extrakt gegen seinen Extraktleerwert, der Reagentienleerwert gegen Chloroform abzumessen ist. Die mit dieser Methode erhaltenen Extinktionen brauchen nicht korrigiert werden. Die der jeweiligen Extinktion entsprechende prozentuale 17-KS-Menge wird durch den Vergleich mit dem spezifischen Extinktionsfarbstoff von Dehydroandrosteron bestimmt. Bei der Umrechnung auf die Tagesmenge ist auf das Verhältnis 10 : 25 und auf die um $1/5$ verminderte Konzentration zu achten.

MATERIAL

Die Bestimmung der 17-KGS-Ausscheidung wird bei 125 Kindern durchgeführt. Der Anteil der einzelnen Altersstufen ist aus folgender Tabelle zu ersehen.

Anzahl der Kinder



Eigentlich sind für die Bestimmungen ausschliesslich "sicher gesunde" Kinder vorgesehen. Da sich die Beschaffung dieser Urine als schwierig erweist, müssen auch Kinder aus der Klinik herangezogen werden. Die erste Gruppe umfasst also "sicher gesunde Kinder" des Verwandten- und Bekanntenkreises. Die Kinder gehen ihren regelmässigen Beschäftigungen und Gewohnheiten nach und sind zur Zeit des Sammelns keinen Stress-Situationen ausgesetzt. Die zweite Gruppe setzt sich aus den "wahrscheinlich gesunden" Kindern unserer Klinik zusammen. Bei der Auswahl der Klinikinder wird sorgfältig darauf geachtet, dass keine akuten Entzündungen, Störungen der inneren Sekretion oder rheumatische Erkrankungen vorliegen. Dagegen werden Urine von Kindern verwendet, die kurz vor der Entlassung stehen oder auch Erkrankungen aufweisen, bei denen ein Einfluss auf die Funktion der Nebenniere sehr unwahrscheinlich ist.

Da eine geringe Funktionsuntüchtigkeit der Nebennierenrinde bei stationären Patienten infolge Bettruhe oder zumindest der starken Bewegungsarmut nicht sicher

auszuschliessen ist, sind die Urine der Klinikinder als "eingeschränkt normal" bezeichnet.

Als Grundlage für klinische Untersuchungen können die gefundenen Mittelwerte jedoch als Normalwerte angesehen werden. Trotz sorgfältiger Aufsicht sind geringe Fehler durch ungenaues Sammeln möglich.

ERGEBNISSE

a) Methodischer Fehler

Die Ermittlung des methodischen Fehlers erfolgt mit einer 8-fachen, zwei 4-fachen und 10 Doppelbestimmungen. Die mittlere quadratische Abweichung der einzelnen Mehrfachversuche vom Mittelwert berechnet man mit folgender Formel:

$$S_1 = \pm \frac{x^2 - (X \cdot X_m)}{n - 1}$$

x = Einzelwert eines Mehrfachversuches

xm = Mittelwert eines Mehrfachversuches

n = Anzahl der Untersuchungen

Bei gemeinsamer Auswertung aller Mehrfachversuche wird zur Bestimmung der mittleren quadratischen Abweichung vom Mittelwert folgende Formel angewendet:

$$s_2 = \pm \frac{(x - x_m)^2}{n - m}$$

x - xm = Abweichung vom Mittelwert

n = Anzahl der insgesamt durchgeführten Untersuchungen

m = Anzahl der Untersuchungen aller Mehrfachversuche

Bei der 8-fachen Bestimmung ergeben sich Abweichungen von $\pm 5\%$ - $\pm 14\%$.

Bei den 4-fachen Bestimmungen ergeben sich Abweichungen von $\pm 4\%$ - $\pm 24\%$.

Bei den Doppelbestimmungen ergeben sich Abweichungen von $\pm 0\%$ - $\pm 23\%$.

Bei gemeinsamer Auswertung aller Mehrfachversuche ergeben sich Abweichungen von $\pm 8\%$ - $\pm 10\%$.

Diese Schwankungsbreite ist bei klinischen Untersuchungen kaum zu verringern und lässt eine Auswertung der Ergebnisse zu.

TABELLE I
Methodischer Fehler

Nr.	Alter	17-KGS mg/die	Mittel- wert	$\pm s$	$\pm \%$	17-KGS mg/die	Mittel- wert	$\pm s$	$\pm \%$	17-KGS mg/die	Mittel- wert	$\pm s$	$\pm \%$
1)	11 J.	8,6 6,3 7,8 6,5 7,8 7,8 5,5 7,8	7,2	1,0	14	13,8 15,5 12,4 14,7 11,9 12,5 14,7 13,2	13,6	1,3	10	6,0 6,5 6,5 5,9 6,5 6,5 6,0 6,5	6,8	0,29	5
2)	6 J.	3,6 4,8 5,1 3,1	4,1	1,0	24	8,1 8,0 8,9 8,1	8,3	0,35	4	3,2 3,6 3,6 3,6	3,5	0,17	5
3)	5 J.	4,2 4,3 4,4 3,9	4,2	0,22	5	5,7 4,9 5,9 4,9	5,4	0,53	10	3,0 3,7 3,7 3,8	3,5	0,32	10
4)	12 1/2 J.	3,2 3,2	3,2	0,0	0	7,4 7,2	7,2	0,29	4	3,8 4,2	4,0	0,30	8
5)	8 1/2 J.	1,3 1,4	1,35	0,07	5	4,1 4,6	4,35	0,36	9	1,4 1,8	1,6	0,30	11
6)	10 Mo.	0,09 0,13	0,11	0,04	4	1,9 2,5	2,2	0,42	11	1,0 1,0	1,0	0,0	0
7)	12 J.	5,3 5,0	5,15	0,24	5	12,7 11,6	12,2	0,78	7	6,2 5,8	6,0	0,29	5
8)	6 J.	2,2 2,7	2,45	0,35	14	6,0 6,5	6,25	0,35	6	2,5 2,1	2,3	0,29	13
9)	3 J.	0,6 0,8	0,7	0,14	20	3,4 3,1	3,25	0,21	7	0,5 0,7	0,6	0,14	23
10)	3 J.	3,0 2,8	2,9	0,14	5	7,1 7,5	7,3	0,36	5	2,7 3,2	3,0	0,35	12
11)	8 J.	3,1 3,6	3,35	0,35	10	6,1 7,7	6,9	1,14	17	2,8 2,3	2,55	0,35	14
12)	4 Mo.	0,4 0,3	0,35	0,07	20	0,1 0,9	0,5	0,57	11	0,4 0,3	0,35	0,07	20
13)	6 J.	4,6 5,7	5,2	0,78	15	9,7 7,9	8,8	1,27	14	6,0 5,3	5,7	0,51	9
1-13			3,9	0,35	10		7,8	0,35	8		5,8	0,34	10

b) 17-KGS-Werte mit Gruppeneinteilung und statistischer Berechnung

Insgesamt werden 125 Urine untersucht. Wegen ungleichmässiger Verteilung auf die einzelnen Lebensjahre ist eine Mittelwertberechnung für jedes Lebensjahr nicht möglich. Somit erfolgt eine Einteilung in fünf Altersgruppen. Der Anteil der einzelnen Altersgruppen beträgt:

1) Säugling	=	16 Untersuchungen
2) 2 - 4jährige	=	18 Untersuchungen
3) 5 - 7jährige	=	28 Untersuchungen
4) 8 - 10jährige	=	26 Untersuchungen
5) 11 - 14jährige	=	37 Untersuchungen

Die für die einzelnen Altersgruppen bestimmten Mittelwerte (x_m) sind in den Kurven für die Gruppenmitten eingetragen. Die Gruppenmitten betreffen den 6. Lebensmonat, das 3., 6., 9. und 12 1/2. Lebensjahr und sind in den Kurven durch senkrechte Linien gekennzeichnet (Abb. 1 - 4).

Da die Standardabweichung bei Berücksichtigung der methodischen Fehlergrenze ein Mass für die physiologische Schwankungsbreite ist, wird diese für jeden einzelnen Mittelwert nach folgender Formel errechnet.

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - (\sum x \cdot x_m)}{n - 1}}$$

s = Standardabweichung

x = Einzelwert

x_m = Mittelwert der Einzelwerte

n = Anzahl der Untersuchungen

Die Genauigkeit der Mittelwerte ist abhängig von der Zahl und der Streuung der Einzeluntersuchungen. Je mehr Untersuchungen vorliegen, umso mehr entspricht der errechnete Mittelwert dem wahren Mittelwert. Der errechnete Mittelwert hat also einen Vertrauensbereich, der umgekehrt proportional zu der Anzahl der Untersuchungen ist. Die Genauigkeit des Mittelwertes wird durch die Grösse des Vertrauensbereiches bestimmt, welche sich nach folgender Formel errechnen lässt.

$$s_{x_m} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Der Faktor t ist abhängig von der Anzahl der Untersuchungen bzw. dem Freiheitsgrad $n - 1$ und von der gewünschten statistischen Sicherheit. Er wird in den Tabellen nach "Student" abgelesen. Der für eine 95 % Sicherheit errechnete Vertrauensbereich ist in den Kurven eingetragen (Abb. 1 - 4).

Alter, Geschlecht, Urinmenge und Höhe der 17-KGS-Ausscheidung der einzelnen Kinder sind in den Tabellen 1 - 7 angegeben. Ebenso ist eine genaue Unterscheidung zwischen "sicher gesunden" und "wahrscheinlich gesunden" Kindern aus den oben angegebenen Tabellen zu entnehmen.

Die für die einzelnen Kinder gefundenen Werte der 17-KGS-Ausscheidung, ausgedrückt in mg/die DHA Äquivalenten, schwanken;

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| 1) Säugling | 2) 2 - 4jährige |
| von 0,1 - 0,9 (Methode I) | von 0,2 - 4,9 (Methode I) |
| von 0,6 - 2,7 (Methode II) | von 1,1 - 12,7 (Methode II) |
| von 0,3 - 1,2 (Methode III) | von 0,6 - 5,4 (Methode III) |
| 3) 5 - 7jährige | 4) 8 - 10jährige |
| von 0,5 - 8,8 (Methode I) | von 1,3 - 9,2 (Methode I) |
| von 2,1 - 15,0 (Methode II) | von 3,1 - 20,7 (Methode II) |
| von 1,2 - 8,8 (Methode III) | von 1,5 - 11,2 (Methode III) |
| 5) 11 - 14jährige | |
| von 2,3 - 16,8 (Methode I) | |
| von 6,6 - 42,8 (Methode II) | |
| von 2,6 - 17,3 (Methode III) | |

Die einzelnen Mittelwerte sind für die 3 Kolorimetriearten gesondert aufgezeichnet und zu Kurven verbunden (Abb. 1 - 4). Desgleichen geschieht mit dem jeweiligen Vertrauensbereich und der jeweiligen Standardabweichung (Abb. 1 - 4). Die einzelnen 17-KGS-Ergebnisse sind als Kreuze und Punkte in den Abbildungen 1 - 4 eingetragen. Schliesslich sind die Mittelwertskurven aller 3 Kolorimetriemethoden in Abbildung 5 aufgezeichnet.

TABELLE II
17-KGS - WERTE mg/die

Nr.	Geschlecht	Alter	Urinmenge	Callow mg / die	Zimmermann mg/die	Chloroform mg/die	Bemerkungen
1)	m.	1 Mo.	200	0,4	(0,7)	2,0	Struma congenitum
2)	m.	2 Mo.	220	0,1	(0,3)	1,0	Zustand nach Pylorospasmus
3)	m.	2 Mo.	280	0,1	(0,1)	1,1	Hydrozele testis
4)	m.	2 Mo.	310	0,9	(6,0)	1,4	Meningozele
5)	m.	2 Mo.	230	0,4	(0,3)	0,8	Zustand nach Pylorospasmus
6)	m.	2 Mo.	150	0,5	(0,6)	1,8	Zustand nach Pylorospasmus
7)	m.	2 Mo.	320	0,5	(0,7)	2,7	7 Tg. nach Subintoxikation
8)	m.	3 Mo.	320	0,5	(1,0)	2,7	Zustand nach Pylorospasmus
9)	m.	3 Mo.	270	0,4	(1,0)	2,1	Zustand nach Pylorospasmus
10)	m.	4 Mo.	300	0,4	(0,4)	1,0	Zustand nach Pylorospasmus
11)	m.	4 Mo.	275	0,3	(1,4)	0,6	Zustand nach Pylorospasmus
12)	m.	4 Mo.	210	0,9	(1,1)	1,8	Zustand nach Pylorospasmus
13)	m.	6 Mo.	130	0,4	(0,6)	1,2	Zustand nach Kardiospasmus
14)	m.	6 Mo.	100	0,9	(0,7)	1,5	Vorhofseptumdefekt
15)	m.	10 Mo.	130	0,4	(0,6)	1,3	Zustand nach Pylorospasmus
16)	m.	10 Mo.	140	0,7	(2,4)	1,9	11 Tage nach Pneumonie
				0,5	(1,1)	1,5	Gruppenmittelwert
				+ 0,24	(+ 1,4)	+ 0,7	Standardabweichung
				+ 0,13	(+ 0,75)	+ 0,4	Vertrauensbereich

TABELLE III
17-KGS - WERTE mg/die

Nr.	Geschlecht	Alter	Urinmenge mg	Callow / die	Zimmermann mg/die	Chloroform mg/die	Bemerkungen
17)	w.	2 J.	300	0,6	(1,1)	2,5	1,0 gesund
18)	m.	2 J.	250	1,0	(1,5)	2,3	1,4 gesund
19)	m.	2 J.	300	0,8	(1,0)	3,7	0,6 1 Woche nach Sturz in kaltes Wasser
20)	w.	2 J.	390	1,6	(2,3)	4,0	2,7 1 Woche nach Meningitisverdacht
21)	m.	2 J.	210	1,6	(1,9)	2,6	1,3 2 Wochen nach Pneumonie
22)	w.	3 J.	520	4,8	(5,8)	12,7	5,4 gesund
23)	w.	3 J.	200	1,1	(1,9)	2,8	2,0 gesund
24)	m.	3 J.	500	2,0	(5,2)	6,5	3,4 gesund
25)	m.	3 J.	750	0,2	(1,8)	1,1	0,8 gesund
26)	m.	3 J.	210	1,3	(3,0)	3,1	2,1 gesund
27)	w.	4 J.	250	2,6	(3,8)	4,0	2,7 gesund
28)	m.	4 J.	590	1,5	(3,3)	5,0	2,3 gesund
29)	m.	4 J.	210	1,8	(2,5)	4,4	1,6 gesund
30)	m.	4 J.	250	2,4	(3,0)	6,1	3,3 gesund
31)	m.	4 J.	500	3,0	(4,0)	7,0	4,0 gesund
32)	m.	4 J.	550	3,3	(4,2)	6,8	4,3 2 Wochen nach Adenitis
33)	w.	4 J.	650	4,9	(6,5)	7,9	3,3 2 Wochen nach Pneumonie
34)	w.	4 J.	370	2,0	(3,2)	3,6	3,2 Vorhofseptumdefekt
				2,0	(3,1)	4,8	2,5 Gruppenmittelwert
				+ 1,3	(+ 1,6)	+ 2,7	+ 1,3 Standardabweichung
				+ 0,7	(+ 0,8)	+ 1,4	+ 0,7 Vertrauensbereich

TABELLE IV
17- KGS-WERTE mg/die

Nr.	Geschlecht	Alter	Urinmenge	Calow mg / die	Zimmermann mg/die	Chloroform mg/die	Bemerkungen
35)	w.	5 J.	400	1,6 (2,4)	4,7	2,4	gesund
36)	w.	5 J.	920	3,1 (6,3)	6,9	3,5	gesund
37)	m.	5 J.	260	0,5 (1,6)	2,3	1,7	14 Tage nach Virusinfekt
38)	w.	5 J.	750	3,6 (3,9)	5,6	4,5	2 Wochen nach Pneumonie
39)	w.	5 J.	340	6,8 (10,8)	10,2	7,8	Kammerseptumdefekt
40)	w.	5 J.	270	2,7 (3,2)	5,6	3,0	5 1/2 Wochen nach Knöchelbruch
41)	w.	6 J.	230	1,2 (3,7)	3,5	1,8	gesund
42)	m.	6 J.	600	2,4 (3,6)	6,3	5,0	gesund
43)	m.	6 J.	900	3,0 (4,5)	7,2	3,3	Vorhofseptumdefekt
44)	m.	6 J.	540	2,0 (3,0)	4,0	3,2	10 Tage nach Commatio cerebri
45)	w.	6 J.	560	1,2 (2,0)	5,2	2,2	1 Woche nach Blitzkrämpfen
46)	w.	6 J.	600	2,8 (3,6)	5,2	2,3	Vorhofseptumdefekt
47)	w.	6 J.	450	3,6 (4,8)	5,6	3,4	2 1/2 Wochen nach Cystitis
48)	m.	6 J.	400	1,1 (1,4)	2,1	1,2	Fallot'sche Tetralogie
49)	m.	6 J.	550	2,2 (2,7)	5,2	2,1	6 Wochen nach Milzexstirpation
50)	w.	6 J.	550	2,8 (5,0)	5,0	2,2	Ventrikelseptumdefekt
51)	w.	6 J.	890	2,5 (3,2)	12,9	3,2	2 1/2 Wochen nach Pneumonie
52)	m.	6 J.	560	2,5 (3,6)	6,6	2,8	1 Woche nach Adenitis
53)	w.	7 J.	890	8,8 (10,0)	14,5	8,8	gesund
54)	m.	7 J.	580	1,8 (2,9)	3,7	2,6	gesund
55)	w.	7 J.	500	2,2 (3,1)	5,2	2,5	gesund
56)	w.	7 J.	270	2,3 (3,4)	4,9	3,4	gesund
57)	m.	7 J.	500	1,5 (2,5)	3,3	2,0	gesund
58)	w.	7 J.	420	3,6 (4,2)	6,5	4,2	1 Woche nach Fluorvaginitis
59)	m.	7 J.	310	3,7 (4,6)	5,8	4,0	12 Tage nach Ellenbogenluxation
60)	m.	7 J.	540	5,1 (7,7)	15,0	4,1	3 Wochen nach ser. Meningitis
61)	w.	7 J.	960	3,0 (8,3)	13,8	5,3	3 Tage nach pneum. Schub
62)	m.	7 J.	710	6,4 (9,8)	12,8	4,3	4 Wochen nach ser. Meningitis
				3,0 (4,5)	6,8	3,5	Gruppenmittelwert
				$\pm 1,8$	$\pm 3,7$	$\pm 1,7$	Standardabweichung
				$\pm 0,7$	$\pm 1,4$	$\pm 0,7$	Vertrauensbereich

TABELLE V
17-KGS-WERTE mg/die

Nr.	Geschlecht	Alter	Urinmenge	Callow mg / die	Zimmernann mg/die	Chloroform mg/die	Bemerkungen
63)	m.	8 J.	400	4,0 (4,6)	6,7	3,7	gesund
64)	m.	8 J.	420	3,8 (4,6)	12,3	3,2	gesund
65)	w.	8 J.	250	2,0 (3,0)	4,4	3,2	gesund
66)	w.	8 J.	250	1,8 (2,8)	4,4	2,5	gesund
67)	w.	8 J.	230	1,5 (2,4)	3,6	2,0	gesund
68)	w.	8 J.	940	2,3 (3,1)	9,4	3,6	gesund
69)	w.	8 J.	420	1,4 (1,7)	4,8	3,2	3 Tage nach Schönl.-Hennoch
70)	w.	8 J.	960	3,1 (4,0)	8,8	4,8	Zustand nach Genitalblutung
71)	m.	8 J.	510	2,7 (5,6)	5,9	4,1	Vorhofseptumdefekt
72)	m.	8 J.	620	3,7 (5,0)	9,6	2,3	3 Tage nach unklaren Kopfschmerzen
73)	w.	8 J.	510	1,3 (1,3)	3,1	1,5	Vorhofseptumdefekt
74)	m.	8 J.	490	4,6 (7,0)	7,1	3,7	4 Wochen nach Infektrheumatismus
75)	m.	8 J.	800	4,0 (7,0)	9,4	6,0	3 1/2 Wochen nach ser. Meningitis
76)	w.	9 J.	800	6,1 (8,8)	18,6	6,0	gesund
77)	w.	9 J.	780	3,8 (4,8)	9,1	3,5	gesund
78)	m.	9 J.	330	2,5 (3,7)	7,9	2,4	gesund
79)	m.	9 J.	630	5,1 (7,0)	8,3	5,0	gesund
80)	m.	9 J.	1400	1,5 (4,5)	5,0	3,5	1 Woche nach Meningitisverdacht
81)	w.	9 J.	940	4,7 (7,5)	10,6	7,5	Zustand während unklarer Kopfschmerzen
82)	w.	10 J.	1150	9,2 (10,4)	20,3	8,7	gesund
83)	m.	10 J.	1200	5,3 (9,9)	19,7	11,2	gesund
84)	m.	10 J.	950	4,2 (4,0)	13,0	7,1	gesund
85)	w.	10 J.	185	3,3 (4,1)	7,9	3,2	gesund
86)	m.	10 J.	500	5,6 (11,0)	8,3	5,4	gesund
87)	m.	10 J.	1200	8,7 (12,0)	20,7	9,0	3 1/2 Monate nach Tb.-Meningitis
88)	w.	10 J.	510	4,1 (5,1)	9,2	3,8	Zustand während unklarer Anaemie
				4,0 (5,6)	9,5	4,6	Gruppenmittelwert
				+ 1,8 (+ 2,9)	+ 5,1	+ 2,4	Standardabweichung
				- 0,72	- 1,0	- 0,8	

TABELLE VI
17-KGS-WERTE mg/die

Nr.	Geschlecht	Alter	Urinmenge	Callow mg / die	Zimmermann mg/die	Chloroform mg/die	Bemerkungen
89)	w.	11 J.	1070	8,6 (10,0)	18,7	9,6	gesund
90)	m.	11 J.	940	5,3 (6,1)	11,8	5,6	gesund
91)	m.	11 J.	480	4,5 (5,5)	8,4	4,9	gesund
92)	m.	11 J.	520	4,2 (6,7)	8,6	5,9	gesund
93)	w.	11 J.	1100	15,4 (17,6)	39,0	14,6	leichte Adipositas
94)	w.	11 J.	280	2,3 (3,2)	7,6	2,6	Vorhofseptumdefekt
95)	m.	11 J.	825	4,5 (5,8)	7,0	5,0	Vorhofseptumdefekt
96)	m.	11 J.	560	3,9 (4,5)	11,7	4,5	Trichterbrust
97)	m.	11 J.	660	4,6 (5,3)	13,6	7,5	4 Wochen nach Sprengkörperverletzung
98)	w.	11 J.	720	4,7 (5,8)	9,2	4,3	Zustand nach cerebr. Anfällen
99)	w.	11 J.	1500	5,1 (7,8)	15,3	9,4	10 Tage nach ser. Meningitis
100)	m.	11 J.	1200	3,6 (5,5)	11,8	6,6	während abklingender Infektarthritis
101)	w.	12 J.	710	3,7 (6,2)	7,8	4,8	gesund
102)	w.	12 J.	750	4,5 (8,5)	8,7	7,5	gesund
103)	m.	12 J.	330	2,7 (2,9)	4,8	3,5	gesund
104)	m.	12 J.	1050	3,2 (4,8)	6,9	3,5	gesund
105)	m.	12 J.	650	4,5 (6,5)	13,4	7,8	gesund
106)	w.	12 J.	910	5,0 (6,6)	15,8	13,7	2 Wochen nach ser. Meningitis
107)	w.	12 J.	980	5,0 (6,4)	10,4	4,9	vasolabile Neuropathie
108)	m.	12 J.	860	6,0 (7,4)	10,2	5,7	3 Wochen nach Zuziehung einer Knie- platzwunde
109)	m.	12 J.	910	6,9 (8,4)	15,0	8,0	5 Wochen nach Knöchelbruch
110)	m.	12 J.	1210	5,0 (5,6)	14,0	9,7	2 Wochen nach leichter Pyelonephri- tis

TABELLE VII
17-KGS-WERTE mg/die

Nr.	Geschlecht	Alter	Urinmenge mg	Callow / die	Zimmermann mg/die	Chloroform mg/die	Bemerkungen
111)	m.	13 J.	590	5,0 (6,5)	15,0	5,6	gesund
112)	w.	13 J.	300	4,3 (5,4)	12,0	4,0	gesund
113)	m.	13 J.	500	5,6 (7,0)	12,9	6,3	gesund
114)	m.	13 J.	300	3,0 (3,2)	6,6	4,0	gesund
115)	w.	13 J.	480	4,8 (4,8)	8,7	4,6	gesund
116)	w.	13 J.	510	4,8 (9,2)	8,0	7,4	gesund
117)	m.	13 J.	1100	6,1 (7,3)	19,2	4,0	gesund
118)	m.	13 J.	720	7,9 (11,5)	18,9	7,5	6 Wochen nach ser. Meningitis
119)	m.	13 J.	890	10,7 (15,3)	31,9	10,6	offener Dct. Art. Botalli
120)	w.	13 J.	540	3,2 (4,1)	6,7	4,8	leichte Adipositas
121)	w.	13 J.	820	6,9 (7,3)	13,3	6,6	Idiop. Facialisparesie
122)	m.	13 J.	780	3,3 (3,7)	7,7	3,9	Zustand nach Ulcusventriculi
123)	w.	14 J.	830	11,6 (14,1)	35,4	14,5	Vorhofseptumdefekt
124)	m.	14 J.	450	4,3 (7,2)	9,2	4,8	Kammerseptumdefekt
125)	m.	14 J.	1570	16,8 (26,7)	42,8	17,3	3 Wochen nach cerbr. Anfällen
			5,7	(7,6)	14,0	7,0	Gruppenmittelwert
			+ 3,2	(+ 7,2)	+ 8,9	+ 3,4	Standardabweichung
			+ 1,1	(+ 2,4)	+ 3,0	+ 1,1	Vertrauensbereich
			3,5	(5,0)	8,4	4,3	Mittelwert aller gesunden Kinder von 1 Mo. - 14 Jahre
			3,5	(5,0)	8,6	4,2	Gesamtmittelwert aller Kinder von 1 Mo. - 14 Jahre

c) Einzelne Versuche mit Kochhydrolyse

Bei 24 Versuchen wird in den Arbeitsgang eine Kochhydrolyse eingeschaltet.

Die nach der Oxydation erhaltenen Urinproben werden je mit 5 cm³ rauchender Salzsäure (HCl) versetzt und 15 m in ein kochendes Wasserbad gebracht. Vor Durchführung der Extraktion müssen die Urinproben erkalten.

Als Vergleich werden 24 Parallelversuche ohne Kochhydrolyse durchgeführt. Die sowohl "ohne" als auch "mit" Kochhydrolyse gewonnenen Ergebnisse sind in Tabelle 8 gesondert angegeben.

TABELLE VIII
17-KGS-Ergebnisse in mg/die (mit und ohne Kochhydrolyse)

Nr.	Alter	Geschlecht	Methode I		Methode II		Methode III	
			nicht hydro- lysiert	hydro- lysiert	nicht hydro- lysiert	hydro- lysiert	nicht hydro- lysiert	hydro- lysiert
1)	11 J.	m.	4,2	6,3	8,6	10,0	5,9	6,5
2)	11 J.	m.	2,3	2,8	7,6	4,5	2,6	3,7
3)	11 J.	m.	4,5	3,3	7,0	7,0	5,0	5,2
4)	5 J.	w.	6,8	6,7	10,2	13,7	7,8	8,5
5)	14 J.	w.	11,6	16,6	35,4	20,6	14,5	12,5
6)	10 J.	w.	3,3	2,3	7,9	5,0	3,2	1,9
7)	11 J.	w.	15,4	12,1	39,0	23,0	14,6	13,8
8)	4 Mo.	m.	0,9	0,7	1,8	2,0	1,2	0,7
9)	2 Mo.	m.	0,4	0,7	0,8	1,3	0,3	0,9
10)	4 Mo.	m.	0,3	1,0	0,6	1,7	0,3	0,9
11)	11 J.	m.	4,5	5,0	8,4	10,0	4,9	4,8
12)	9 J.	m.	2,5	2,3	7,9	4,2	2,4	2,5
13)	13 J.	m.	5,0	7,1	15,0	9,4	5,6	7,0
14)	10 J.	m.	5,6	5,4	8,3	11,1	5,4	5,2
15)	10 J.	m.	8,7	8,4	20,7	18,6	9,0	9,6
16)	9 J.	m.	5,1	4,8	8,5	10,2	5,0	4,8
17)	13 J.	w.	4,3	3,6	12,0	6,0	3,8	3,9
18)	13 J.	m.	7,9	7,2	18,9	10,0	7,4	6,9
19)	4 J.	w.	1,9	2,8	3,6	6,4	2,3	2,5
20)	8 J.	w.	2,7	2,3	5,9	6,8	4,1	2,6
21)	13 J.	m.	10,7	5,9	31,9	14,7	10,6	5,8
22)	6 J.	m.	1,1	1,2	2,1	2,5	1,2	1,6
23)	6 J.	m.	1,8	1,0	5,2	3,2	2,1	1,2
24)	6 Mo.	w.	0,4	0,4	1,2	1,8	0,3	0,4
Summe			111,9	109,9	268,5	203,7	119,5	113,4
Mittelwerte			4,7	4,6	11,2	8,5	5,0	4,7
Verhältnis der Mittelwerte			1	1	2,4	1,9	1,1	1

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Besprechung der 17-KGS-Ausscheidung

Für alle drei Kolorimetriemethoden zeigt die kurvenmässige Darstellung der 17-KGS-Werte eine deutliche Altersabhängigkeit an. Bei den 125 untersuchten Kindern nimmt die Tagesausscheidung vom Säuglingsalter bis zum 14. Lebensjahr zu. Die Betrachtung der Einzelwerte aber ergibt deutliche Schwankungen. So können z.B. 3 - 6jährige gleich hohe oder gleich niedere Werte wie 10 - 14jährige aufweisen.

Die Mittelwertskurven in Methode I, II und III steigen nur "fast gradlinig" an. Sie zeigen für alle drei Kolorimetriearten im Bereiche des 3. und 9. Lebensjahres Knickbildungen, die für Methode II und III besonders deutlich sind (Abb. 1 - 4).

Für alle 3 Methoden ergibt sich ein steilerer Anstieg der Mittelwertskurve vom Säuglingsalter bis etwa zum 3. Lebensjahr sowie vom 9. - 14. Lebensjahr.

Würde man die Mittelwerte der einzelnen Lebensjahre bestimmen und aufzeichnen, so hätten die Mittelwertskurven infolge der Schwankungen in den einzelnen Lebensaltern viel schärfere Knicke zu verzeichnen. Die Abweichungen vom linearen Anstieg sind jedoch wegen der zu geringen Untersuchungszahl nicht statistisch zu sichern. Die Knickbildungen können allein durch die rein zufällige Auswahl zustande kommen, somit ist eine Korrektur durch Raffung in 5 Altersgruppen gerechtfertigt.

Der steilere Anstieg der Mittelwertskurve vom Säuglingsalter bis zum 3. Lebensjahr kann darauf zurückzuführen sein, dass es sich bei den Säuglingen nur um "wahrscheinlich gesunde" Kinder aus der Klinik handelt, bei denen die Nebennierenfunktion vielleicht doch nicht ganz normal sein könnte. Der Pubertätsknick ist geringer als bei der 17-KGS-Bestimmung, da vorwiegend Hydrocortisonabbauprodukte erfasst werden, die nicht pubertätsabhängig sind.

Da der methodische Fehler nur 8 - 10 % beträgt, sind die Schwankungen in den einzelnen Lebensaltern nur zum geringen Teil auf diesen zurückzuführen. Somit ist eine grosse physiologische Schwankungsbreite vorhanden, die wahrscheinlich von Faktoren wie Grösse, Entwicklung und alltäglichen Stress-Situationen abhängig ist. Um einen genauen Einblick in die normale Funktionsleistung der Nebennierenrinde zu erlangen, müsste man noch mehr Untersuchungen durchführen, Bestimmungen vor und nach ACTH-Belastung machen oder die Hormonproduktion der Nebenniere im Laufe mehrerer Tage verfolgen.

b) Vergleich der 3 Kolorimetriemethoden

Die mit den einzelnen Methoden erhaltenen Mittelwerte sind verschieden. Man erhält mit Methode I und III ähnliche, mit Methode II deutlich höhere Mittelwerte. Bei graphischer Darstellung ergeben sich somit für Methode I und III nicht sehr voneinander abweichende Kurven, während die von Methode II beträchtlich höher liegt (Abb. 1 - 4, 5).

Bei Bildung des Verhältnisses der Mittelwerte ergibt sich für die 4 Altersgruppen keine wesentliche Abweichung.

Verhältnis der Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen

Altersgruppen	M. I	M. II	M. III
Säuglinge	1	3,0	1
2 - 4jährige	1	2,4	1,3
5 - 7jährige	1	2,3	1,2
8 - 10jährige	1	2,4	1,1
11 - 14jährige	1	2,4	1,2

Eine Ausnahme bildet das für die Säuglinge ermittelte Verhältnis 1 : 3 : 1. Dieses Verhältnis kann dadurch bedingt sein, dass bei niedriger 17 KGS-Konzentration vielleicht die Werte viel mehr von Störsubstanzen beeinflusst sind, die zwar mit Methode I und III genügend, aber durch Methode II nur ungenügend ausgeschaltet werden. Auch ist daran zu denken, dass es sich bei den Säuglingen nur um "wahrscheinlich gesunde" Kinder aus der Klinik handelt. Da das Verhältnis der Mittelwerte aller Kinder 1 : 2, 5 : 1,2 und das der Mittelwerte der "sicher gesunden" Kinder 1 : 2,4 : 1,2 beträgt, scheint keine Nebennierenrindenbeeinträchtigung bei unseren "wahrscheinlich gesunden" Kindern zu bestehen. Somit weisen die Mittelwerte der drei Kolorimetriemethoden untereinander sowohl in den einzelnen Altersgruppen aller Kinder als auch bei den wahrscheinlich und sicher gesunden Kindern ein annähernd gleiches Verhältnis auf. Sie stimmen damit gut mit dem Verhältnis der Kolorimetrie-Äquivalente des 11-keto-Ätiocholanolons, des Hauptoxydationsproduktes des im normalen Urin ausgeschiedenen wichtigsten Harnmetaboliten, dem Tetrahydrocortison überein, welches 1 : 2,1 : 1,4 beträgt (FREISLER und Mitarbeiter).

Damit erfolgt eine Bestätigung darüber, dass die im Urin normaler Kinder vorkommenden 17-KGS hauptsächlich Tetrahydroverbindungen sind.

Weiterhin ermittelt man für jedes einzelne Kind das Verhältnis der 3 Kolorimetriemethoden untereinander und trägt diese für Methode II und III gefundenen Relationen in Abhängigkeit vom absoluten Wert der Methode I in die Abbildungen ein. Die Punkte stellen Werte "sicher gesunder" Kinder, die Kreise Werte "wahrscheinlich gesunder" Kinder dar (Tabelle 9 - 14; Abb. 6 - 8).

Aus den Einzelverhältnissen der verschiedenen Altersgruppen bestimmt man das jeweilige mittlere Verhältnis.

Altersgruppen	M. I	M. II	M. III
Säuglinge	1	4,1	1,5
2 - 4jährige	1	2,7	1,5
5 - 7jährige	1	2,5	1,3
8 - 10jährige	1	2,6	1,3
11 - 14jährige	1	2,6	1,3

Das in obenstehender Tabelle angegebene mittlere Verhältnis der einzelnen Altersgruppen liegt etwas höher als die entsprechenden Relationen der Mittelwerte. Diese Abweichung lässt sich dadurch erklären, dass bei Berechnung des mittleren Verhältnisses die Einzelwerte aller Verhältnisse in gleicher Weise berücksichtigt werden, das Verhältnis der Mittelwerte aber durch Relationen von absolut hohen Zahlenwerten beeinflusst wird. Die bei Betrachtung aller Untersuchungen ermittelte Relation beträgt 1 : 2,7 : 1,3, die der gesunden Kinder 1 : 2,5 : 1,3. Die geringe Differenz dürfte durch Einbezug der Säuglinge entstehen.

Der aus den Relationen errechnete arithmetische Mittelwert (mittleres Verhältnis) setzt sich nur aus "sicher gesunden" Kindern zusammen. Das mittlere Verhältnis, und dessen mittlere quadratische Abweichung betragen:

$$X_m = (II:I) = 2,5; \quad X_m \pm s = \pm 0,5$$

$$X_m = (III:I) = 1,3; \quad X_m \pm s = \pm 0,3$$

Nach Abtragung der Werte X_m , $X_m \pm s$ auf der Ordinate zieht man durch die betreffenden Punkte Geraden, die parallel zur Abszisse verlaufen (Abb. 6 - 8). Damit kommt die Mehrzahl der Punkte und Kreise innerhalb der ein- und zweifachen Streuung zu liegen. In Abb. 8 befinden sich 13 Werte ausserhalb der ein- und zweifachen Streuung, dabei handelt es sich um die Werte 10 "wahrscheinlich gesunder" Kinder und 3 "sicher gesunder" Kinder. In Abb. 7 liegen 11 Werte ausserhalb der oben angegebenen Streuung, die sich hauptsächlich wiederum aus "wahrscheinlich gesunden" Kindern zusammensetzen. Somit liegen ungefähr 10 % aller Werte ausserhalb der ein- und zweifachen Streuung. Bei Betrachtung der Abbildungen 7 und 8 fällt weiter auf, dass nur bei geringer Steroidausscheidung grosse Streuungen vorkommen. Steigen die 17-KGS-Werte an, umso mehr nehmen die Streuungen um das mittlere Verhältnis ab, d. h. die Punkte und Kreise kommen immer mehr in den Bereich des sich aus "sicher gesunden" Kindern zusammensetzenden mittleren Verhältnisses zu liegen. Damit ist anzunehmen, dass sich das mittlere Verhältnis vornehmlich aus 17 KGS und nicht aus Störsubstanzen zusammensetzt. Somit kann

die Ursache für die bei niedriger Steroidausscheidung bestehenden hohen Relationen in Methode II und III darin bestehen, dass das Verhältnis von Steroid- und Störsubstanz zugunsten der letzteren verschoben ist. Die niedrigen absoluten Werte in Methode I weisen daraufhin, dass die Störsubstanzen in Methode I zwar genügend, in Methode II und III aber ungenügend ausgeschaltet werden. Allerdings kann auch eine Überkorrektur der Werte in Methode I zu hohen Ergebnissen in Methode II und III führen. Vielleicht werden die Ergebnisse auch dadurch beeinflusst, dass es sich bei den Säuglingen nur um "wahrscheinlich gesunde" Kinder aus der Klinik handelt.

Eine nur mit Methode II bestimmte hohe 17 KGS-Ausscheidung kranker Kinder ist an unserer Klinik häufig gefunden worden und führt zu der Vermutung, dass dieses zugunsten von Methode II verschobene Verhältnis auf eine Dysfunktion der Nebennierenrinde oder aber auf eine nur mit Methode II erfasste Störsubstanz zurückzuführen sei. Somit kann der in Methode II vorkommende hohe Wert auf ein nur im pathologischen Urin vorkommendes Steroid oder auf eine nur in pathologischem Urin auftretende Störsubstanz hinweisen.

TABELLE IX
Verhältnis der einzelnen Kolorimetriewerte zueinander

Nr.	Geschlecht	Alter	Callow	Zimmermann	Chloroform
1)	m.	1 Mo.	1 (1, 75)	5, 0	0, 75
2)	m.	2 Mo.	1 (3)	10, 0	3
3)	m.	2 Mo.	1 (1)	1, 10	7
4)	m.	2 Mo.	1 (6, 7)	1, 6	0, 55
5)	m.	2 Mo.	1 (0, 75)	2, 0	0, 75
6)	m.	2 Mo.	1 (1, 2)	3, 6	0, 8
7)	m.	2 Mo.	1 (1, 4)	5, 4	1
8)	m.	3 Mo.	1 (2)	5, 4	1
9)	m.	3 Mo.	1 (2, 5)	5, 3	1, 3
10)	m.	4 Mo.	1 (1)	2, 5	1, 5
11)	m.	4 Mo.	1 (4, 7)	2, 0	1
12)	m.	4 Mo.	1 (1, 2)	2, 0	1, 3
13)	m.	6 Mo.	1 (1, 5)	1, 5	0, 75
14)	m.	6 Mo.	1 (0, 8)	1, 7	0, 9
15)	m.	10 Mo.	1 (1, 5)	3, 3	1, 3
16)	m.	10 Mo.	1 (3, 4)	2, 7	0, 43
Verhältnis des Gruppenmittelwertes			1 : (2, 2)	3	1
mittleres Verhältnis			1 : (2, 1)	4, 1	1, 5

TABELLE X
Verhältnis der einzelnen Kolorimetriewerte zueinander

Nr.	Geschlecht	Alter	Callow	Zimmermann	Chloroform
17)	w.	2 J.	1 (1, 8)	4, 1	1, 7
18)	m.	2 J.	1 (1, 5)	2, 3	1, 4
19)	m.	2 J.	1 (1, 3)	4, 6	0, 75
20)	w.	2 J.	1 (1, 4)	2, 5	1, 7
21)	m.	2 J.	1 (1, 2)	1, 6	0, 8
22)	w.	3 J.	1 (1, 2)	2, 6	1, 1
23)	w.	3 J.	1 (1, 7)	2, 5	1, 8
24)	m.	3 J.	1 (2, 6)	3, 2	1, 7
25)	m.	3 J.	1 (9)	5, 5	4, 0
26)	m.	3 J.	1 (2, 3)	2, 4	1, 6
27)	w.	4 J.	1 (1, 5)	1, 54	1, 04
28)	m.	4 J.	1 (2, 2)	3, 3	1, 5
29)	m.	4 J.	1 (1, 4)	2, 4	0, 9
30)	m.	4 J.	1 (1, 3)	2, 5	1, 4
31)	m.	4 J.	1 (1, 3)	2, 3	1, 3
32)	m.	4 J.	1 (1, 3)	2, 1	1, 3
33)	w.	4 J.	1 (1, 3)	1, 6	0, 7
34)	w.	4 J.	1 (1, 6)	1, 8	1, 6
Verhältnis des Gruppenmittelwertes			1 (1, 6)	2, 4	1, 3
mittleres Verhältnis			1 (2, 0)	2, 7	1, 5

TABELLE XI
Verhältnis der einzelnen Kolorimetriewerte zueinander

Nr.	Geschlecht	Alter	Callow	Zimmermann	Chloroform
35)	w.	5 J.	1 (1, 5)	3, 0	1, 5
36)	w.	5 J.	1 (2, 0)	2, 2	1, 1
37)	m.	5 J.	1 (3, 2)	4, 6	3, 4
38)	w.	5 J.	1 (1, 1)	1, 6	1, 3
39)	w.	5 J.	1 (1, 6)	1, 5	1, 1
40)	w.	5 J.	1 (1, 2)	2, 1	1, 1
41)	w.	6 J.	1 (3, 1)	3, 0	1, 5
42)	m.	6 J.	1 (1, 5)	2, 6	2, 1
43)	m.	6 J.	1 (1, 5)	2, 4	1, 1
44)	m.	6 J.	1 (1, 5)	2, 0	1, 6
45)	w.	6 J.	1 (1, 7)	4, 3	1, 8
46)	w.	6 J.	1 (1, 3)	1, 9	0, 84
47)	w.	6 J.	1 (1, 3)	1, 6	0, 94
48)	m.	6 J.	1 (1, 3)	1, 9	1, 1
49)	m.	6 J.	1 (1, 2)	2, 4	0, 95
50)	w.	6 J.	1 (1, 8)	1, 8	0, 83
51)	m.	6 J.	1 (1, 3)	5, 2	1, 3
52)	m.	6 J.	1 (1, 4)	2, 6	1, 1
53)	w.	7 J.	1 (1, 1)	1, 7	1, 0
54)	m.	7 J.	1 (1, 7)	2, 1	1, 4
55)	w.	7 J.	1 (1, 4)	2, 3	1, 1
56)	w.	7 J.	1 (1, 5)	2, 1	1, 5
57)	m.	7 J.	1 (1, 7)	2, 2	1, 3
58)	w.	7 J.	1 (1, 1)	1, 8	1, 1
59)	m.	7 J.	1 (1, 2)	1, 6	1, 1
60)	m.	7 J.	1 (1, 5)	3, 0	0, 8
61)	w.	7 J.	1 (2, 8)	4, 6	1, 8
62)	m.	7 J.	1 (1, 5)	2, 0	0, 7
Verhältnis des Gruppenmittelwertes			1 (1, 5)	2, 3	1, 2
mittleres Verhältnis			1 (1, 6)	2, 5	1, 3

TABELLE XII

Verhältnis der einzelnen Kolorimetriewerte zueinander

Nr.	Geschlecht	Alter	Callow	Zimmermann	Chloroform
63)	m.	8 J.	1 (1, 2)	1, 7	0, 9
64)	m.	8 J.	1 (1, 2)	3, 2	0, 84
65)	w.	8 J.	1 (1, 5)	2, 2	1, 6
66)	w.	8 J.	1 (1, 6)	2, 4	1, 3
67)	w.	8 J.	1 (1, 6)	2, 4	1, 3
68)	w.	8 J.	1 (1, 4)	4, 1	1, 6
69)	w.	8 J.	1 (1, 2)	3, 4	2, 3
70)	w.	8 J.	1 (1, 3)	2, 8	1, 5
71)	m.	8 J.	1 (2, 1)	2, 2	1, 5
72)	m.	8 J.	1 (1, 4)	2, 4	0, 62
73)	w.	8 J.	1 (1, 0)	2, 4	1, 2
74)	m.	8 J.	1 (1, 5)	2, 4	1, 5
75)	m.	8 J.	1 (1, 8)	2, 4	1, 5
76)	w.	9 J.	1 (1, 4)	3, 1	0, 98
77)	w.	9 J.	1 (1, 3)	2, 3	0, 92
78)	m.	9 J.	1 (1, 5)	3, 2	0, 96
79)	m.	9 J.	1 (1, 4)	1, 6	0, 98
80)	m.	9 J.	1 (3, 0)	3, 3	2, 3
81)	w.	9 J.	1 (1, 6)	2, 3	1, 6
82)	w.	10 J.	1 (1, 1)	2, 2	0, 9
83)	w.	10 J.	1 (1, 9)	3, 8	2, 1
84)	m.	10 J.	1 (0, 95)	3, 1	1, 7
85)	w.	10 J.	1 (1, 2)	2, 4	0, 99
86)	m.	10 J.	1 (2, 0)	1, 5	0, 98
87)	m.	10 J.	1 (1, 4)	2, 4	1, 03
88)	w.	10 J.	1 (1, 2)	2, 2	0, 93
Verhältnis des Gruppen-			1 (1, 4)	2, 4	1, 1
mittelwertes					
mittleres Verhältnis			1 (1, 5)	2, 6	1, 3

TABELLE XIII
Verhältnis der einzelnen Kolorimetriewerte zueinander

Nr.	Geschlecht	Alter	Callow	Zimmermann	Chloroform
89)	w.	11 J.	1 (1, 2)	2, 2	1, 1
90)	m.	11 J.	1 (1, 2)	2, 2	1, 1
91)	m.	11 J.	1 (1, 2)	1, 9	1, 1
92)	m.	11 J.	1 (1, 6)	2, 1	1, 4
93)	w.	11 J.	1 (1, 1)	2, 5	0, 95
94)	w.	11 J.	1 (1, 4)	3, 3	1, 1
95)	m.	11 J.	1 (1, 3)	1, 6	1, 1
96)	m.	11 J.	1 (1, 2)	3, 0	1, 2
97)	w.	11 J.	1 (1, 2)	2, 0	0, 91
98)	m.	11 J.	1 (1, 2)	3, 0	1, 6
99)	w.	11 J.	1 (1, 5)	3, 0	1, 8
100)	m.	11 J.	1 (1, 5)	3, 3	1, 8
101)	w.	12 J.	1 (1, 7)	2, 1	1, 3
102)	w.	12 J.	1 (1, 9)	1, 93	1, 7
103)	m.	12 J.	1 (1, 1)	1, 8	1, 3
104)	m.	12 J.	1 (1, 5)	2, 2	1, 1
105)	m.	12 J.	1 (1, 4)	3, 0	1, 7
106)	w.	12 J.	1 (1, 3)	3, 2	2, 7
107)	w.	12 J.	1 (1, 3)	2, 1	0, 98
108)	m.	12 J.	1 (1, 2)	1, 7	0, 95
109)	m.	12 J.	1 (1, 2)	2, 2	1, 1
110)	m.	12 J.	1 (1, 1)	2, 8	1, 9

TABELLE XIV
Verhältnis der einzelnen Kolorimetriewerte zueinander

Nr.	Geschlecht	Alter	Callow	Zimmermann	Chloroform
111)	m.	13 J.	1 (1, 3)	3, 0	1, 1
112)	w.	13 J.	1 (1, 3)	2, 8	0, 93
113)	m.	13 J.	1 (1, 3)	2, 3	1, 1
114)	m.	13 J.	1 (1, 1)	2, 2	1, 3
115)	w.	13 J.	1 (1, 0)	1, 9	0, 96
116)	w.	13 J.	1 (1, 9)	1, 7	1, 5
117)	m.	13 J.	1 (1, 2)	3, 1	0, 66
118)	m.	13 J.	1 (1, 5)	2, 4	0, 95
119)	m.	13 J.	1 (1, 4)	3, 0	0, 99
120)	w.	13 J.	1 (1, 3)	2, 1	1, 5
121)	w.	13 J.	1 (1, 1)	2, 0	0, 96
122)	m.	13 J.	1 (1, 1)	2, 4	1, 2
123)	w.	14 J.	1 (1, 2)	3, 1	1, 3
124)	m.	14 J.	1 (1, 7)	2, 1	1, 1
125)	m.	14 J.	1 (1, 6)	2, 5	1, 03
Verhältnis des Gruppenmittelwertes			1 (1, 3)	2, 4	1, 2
mittleres Verhältnis			1 (1, 3)	2, 6	1, 3
Verhältnis des Mittelwertes aller gesunden Kinder von 1 Monat - 14 Jahre.			1 (1, 4)	2, 4	1, 2
mittleres Verhältnis der gesunden Kinder			1 (1, 5)	2, 5	1, 3
Verhältnis des Gesamtmittel- wertes aller Kinder von 1 Monat - 14 Jahre			1 (1, 4)	2, 5	1, 2
mittleres Verhältnis aller Kinder			1 (1, 6)	2, 7	1, 3

c) Besprechung der 17-KGS-Ausscheidung bei Bestimmung mit Kochhydrolyse

Durch die Kochhydrolyse werden die noch nicht durch das 50 % Eisessigmilieu gespaltenen Steroide von ihren Säurebindungen befreit. Daher muss angenommen werden, dass die Bestimmung mit Kochhydrolyse höhere Werte ergibt als die Bestimmung ohne Kochhydrolyse.

Die Tabelle zeigt aber, dass von 24 Untersuchungen bei Methode I 13 Werte, bei Methode II 11 Werte, bei Methode III ebenfalls 11 Werte höher liegen als die mit Kochhydrolyse gefundenen Ergebnisse. Die restlichen Werte weichen kaum voneinander ab, einige sind gleich gross (Tabelle 8).

Die Erklärung für dieses Ergebnis kann darin liegen, dass die Kochhydrolyse nicht nur eine Spaltung, sondern auch eine Veränderung und Zerstörung an Säuren gebundener Steroide bewirkt (siehe Einleitung).

Wie aus den beiden folgenden Tabellen zu ersehen ist, weicht das bei 24 Bestimmungen mit Kochhydrolyse gefundene Verhältnis der Mittelwerte von dem ohne Kochhydrolyse gefundenen Verhältnis der Mittelwerte ab.

17-KGS-Werte ohne Kochhydrolyse

	M. I	M. II	M. III
Mittelwerte	4,7	11,2	5,0
Verhältnis der Mittelwerte	1	2,4	1,1

17-KGS-Werte mit Kochhydrolyse

	M. I	M. II	M. III
Mittelwerte	4,6	8,5	4,7
Verhältnis der Mittelwerte	1	1,9	1

Der 20 % betragenden Abweichung bei Versuchen mit Kochhydrolyse dürfte wegen der zu geringen Anzahl von Untersuchungen keine Bedeutung beizumessen sein.

Dass sich das Verhältnis der Mittelwerte der 3 Kolorimetriearten bei Bestimmungen mit und ohne Kochhydrolyse kaum ändert wird bei Gegenüberstellung der von mir ohne Kochhydrolyse erhaltenen Ergebnisse mit den von BUTENANDT 1958 mit Kochhydrolyse gewonnenen Werte ersichtlich.

Zunächst sind die Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen gegenübergestellt.

BUTENANDT 1958

17-KGS-Werte mit Kochhydrolyse

	M. I	M. II	M. III
Säuglinge	0,9	1,9	1,1
2- 4jähr.	1,3	3,4	1,9
5- 7jähr.	2,0	5,2	3,0
8-10jähr.	3,1	7,7	4,7
11-14jähr.	5,5	13,6	7,1

WIDMAIER 1959

17-KGS-Werte ohne Kochhydrolyse

	M. I	M. II	M. III
Säuglinge	0,5	1,5	0,5
2- 4jähr.	2,0	4,8	2,5
5- 7jähr.	3,0	6,8	3,5
8-10jähr.	4,0	9,5	4,6
11-14jähr.	5,7	14,0	7,0

Aus den Tabellen ist deutlich zu ersehen, dass die Mittelwerte in allen 3 Kolorimetriemethoden bei Versuchen ohne Kochhydrolyse etwas höher liegen als bei Versuchen mit Kochhydrolyse. Eine Ausnahme besteht lediglich bei den für die Säuglinge gefundenen Mittelwerten.

In den folgenden Tabellen sind die Verhältnisse der Mittelwerte den einzelnen Altersgruppen gegenübergestellt.

BUTENANDT 1958

Verhältnis der Mittelwerte

	M. I	M. II	M. III
Säuglinge	1	2,1	1,2
2- 4jähr.	1	2,6	1,5
5- 7jähr.	1	2,7	1,6
8-10jähr.	1	2,5	1,5
11-14jähr.	1	2,5	1,3

WIDMAIER 1959

Verhältnis der Mittelwerte

	M. I	M. II	M. III
Säuglinge	1	3	1
2- 4jähr.	1	2,4	1,3
5- 7jähr.	1	2,3	1,2
8-10jähr.	1	2,4	1,1
11-14jähr.	1	2,4	1,2

Die Verhältnisse der Mittelwerte der 3 Kolorimetriearten stimmten bei Versuchen "mit" und "ohne" Kochhydrolyse gut überein. Das von BUTENANDT 1958 für alle Kinder gefundene Verhältnis der Mittelwerte von 1 : 2,5 : 1,4 weicht ebenfalls kaum von dem von mir für alle Kinder gefundenen Verhältnis der Mittelwerte von 1 : 2,5 : 1,2 ab.

ÜBER DIE BERECHTIGUNG DER KORREKTUR IN METHODE I

Die mit Methode I gewonnenen Werte können durch Anwendung der Korrekturformel teilweise überkorrigiert sein. Es ist deshalb vorgeschlagen worden, die bei der Zimmermann'schen Reaktion entstandene Farbe nur in einem Spektralbereich bei 530 m μ zu messen und unter Auslassung der Korrektur auf die 17-KGS-Konzentration umzurechnen (JÖRGENSEN 1957).

Die ohne Korrektur errechneten Ergebnisse in mg/die DHA-Äquivalenten sind in den Tabellen 2 - 7 angegeben und durch Einklammerung gekennzeichnet.

Der unkorrigierte Wert liegt bei 121 Kindern höher als der korrigierte, bei 2 Kindern stimmt er mit den korrigierten überein, bei 2 anderen Kindern ist er niedriger als der korrigierte Wert. Der unkorrigierte Wert übersteigt bei 117 Kindern nicht den 3fachen Betrag des korrigierten.

Es ergibt sich nun die Frage, welchen Wert man als den tatsächlichen annehmen soll. Passt der unkorrigierte Wert besser zu den hohen Werten der Methoden II und III, kann vermutet werden, dass überkorrigierte Werte in Methode I vorliegen. Andererseits braucht ein niedriger Wert in Methode I nicht immer durch eine Überkorrektur bedingt sein, vielmehr ist daran zu denken, dass Störsubstanzen vorliegen können, die nur in Methode II und III einen hohen Wert ergeben. In 4 Fällen übersteigt der unkorrigierte Wert den 3fachen Betrag des korrigierten. Da die Ergebnisse in Methode II und III niedrig sind, ergibt sich die Notwendigkeit einer Korrektur.

Auch für die unkorrigierten Werte der Methode I sind Mittelwerte und Streuungen bestimmt und in den Tabellen 2 - 7 angegeben worden.

Die Streuung ist bei den unkorrigierten Werten viel grösser, so dass die korrigierten glaubhafter erscheinen. Ausserdem zeigt auf Grund von Klinikbefunden bei papierchromatographischer Darstellung der nach Wismutatoxydation erhaltenen 17 KS die halbquantitative Schätzung auf dem Papier eine wesentlich bessere Übereinstimmung mit den korrigierten Werten.

Somit nehmen wir an, dass hohe Werte in Methode II und III viel weniger durch eine Überkorrektur der Ergebnisse in der Methode I bedingt sind, als durch besonders bei normalen Kindern vorkommende Störsubstanzen, die durch die Korrektur der Methode I eliminiert werden.

Die unkorrigierten Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen sind wegen der besseren Übersicht den entsprechenden Mittelwerten der Methode I, II und III gegenübergestellt.

Zusammenstellung der Mittelwerte der Methode I (korrigiert und unkorrigiert),
II und III

Altersgruppe	Methode I (korrig.)	Methode I (unkorrig.)	Methode II	Methode III
Säuglinge	0,5	1,1	1,5	0,5
2 - 4jähr.	2,0	3,1	4,8	2,5
5 - 7jähr.	3,0	4,5	6,8	3,5
8 - 10jähr.	4,0	5,6	9,5	4,6
11 - 14jähr.	5,7	7,6	14,0	7,0

Aus der Tabelle ist zu ersehen, dass die unkorrigierten Mittelwerte etwas höher sind als die der Methode III. Die für die unkorrigierten Werte aufgezeichnete Mittelwertskurve steigt mit zunehmendem Lebensalter fast geradlinig an (Abb. 4 und 5).

Aus der Abbildung 5 ist zu ersehen, dass die Mittelwertskurve der unkorrigierten Werte in Methode I deutlich höher liegt als die der korrigierten Werte der Methode I. Die in den Tabellen 9 - 14 für die unkorrigierten Werte der Methode I angegebene Relation ist in Abhängigkeit vom absoluten Wert der Methode I eingetragen worden, wobei die Punkte Werte der "sicher gesunden" Kinder, die Kreise Werte "wahrscheinlich gesunder" Kinder darstellen (Abb. 6). Der aus der Relation errechnete arithmetische Mittelwert und dessen mittlere quadratische Abweichung betragen:

$$X_m \quad (\bar{Y} : I) = 1,5$$

$$X_m \pm s = \pm 0,4$$

Auch hier fällt bei zunehmender Steroidausscheidung die geringer werdende Schwankung der Relationen um das mittlere Verhältnis auf.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Bei 125 Kindern wird die Normalausscheidung der 17-ketogenen Steroide bestimmt. Die Aufstellung von Normalwerten erfolgt zunächst mit der Zimmermann'schen Farbreaktion in der Modifikation nach CALLOW (CALLOW 1938). Die ermittelten Werte schwanken:

bei Säuglingen	von 0,1 - 0,9 mg/die
bei 2 - 4jähr.	von 0,2 - 4,9 mg/die
bei 5 - 7jähr.	von 0,5 - 8,8 mg/die
bei 8 - 10jähr.	von 1,3 - 9,2 mg/die
bei 11 - 14jähr.	von 2,3 - 16,8 mg/die

- 2) Die Bestimmung der 17 KGS-Ausscheidung erfolgt ausserdem mit 2 anderen Modifikationen der Zimmermann'schen Farbreaktion - und zwar mit der 1935 von ZIMMERMANN angegebenen Modifikation (Methode II) und einer weiteren von ZIMMERMANN, ANTON und PONTIUS beschriebenen Modifikation (Methode III).

Die ermittelten Werte schwanken:

	Methode II	Methode III
Säuglinge	von 0,6 - 2,7 mg/die	von 0,3 - 1,2 mg/die
2 - 4jähr.	von 1,1 - 12,7 mg/die	von 0,6 - 5,4 mg/die
5 - 7jähr.	von 2,1 - 15,0 mg/die	von 1,2 - 8,8 mg/die
8 - 10jähr.	von 3,1 - 20,7 mg/die	von 1,5 - 11,2 mg/die
11 - 14jähr.	von 1,5 - 11,2 mg/die	von 2,6 - 17,3 mg/die

- 3) Für die 5 Altersgruppen werden Mittelwerte aufgestellt, wobei sich mit allen 3 Kolorimetriemethoden eine deutliche Altersabhängigkeit ergibt.

Die Mittelwerte der einzelnen Altersgruppen schwanken vom Säuglingsalter bis zur Pubertät:

von 0,5 - 5,7 mg/die	in Methode I (korrigiert)
von 1,1 - 7,6 mg/die	in Methode I (unkorrigiert)
von 1,5 - 14,0 mg/die	in Methode II
von 0,5 - 7,0 mg/die	in Methode III.

- 4) Die 3 Kolorimetriemethoden zeigen bei Betrachtung der Mittelwerte und auch der Einzelwerte deutliche, statistisch zu sichernde Unterschiede. Das mittlere Verhältnis der 3 Kolorimetriemethoden zueinander beträgt 1 : 2,5 : 1,3.

- 5) Die Ähnlichkeit des gefundenen mittleren Verhältnisses der 3 Kolorimetriemethoden zueinander mit den von anderer Seite festgestellten entsprechenden Zahlen für 11-keto-Ätiocholanolon, dem Oxydationsprodukt von Tetrahydrocortison, unterstützt die Auffassung, dass dieses Corticoid das Hauptausscheidungsprodukt des Hydrocortison-Cortison-Stoffwechsels ist.
- 6) Die bei manchen Kindern auftretende Abweichung von dem im Mittel gefundenen Verhältnis der 3 Kolorimetriearten zueinander kann einerseits durch eine abartige Qualität der Harnmetaboliten, andererseits durch das Vorkommen chemisch andersartiger Störsubstanzen bedingt sein, deren Eliminierungsmöglichkeiten erörtert wurden.
- 7) Vereinzelte abweichende Ergebnisse bei nicht ganz gesunden Kindern lassen eine diagnostische Auswertung des Verhältnisses der 3 Kolorimetriearten möglich erscheinen.
- 8) In den Arbeitsgang von 24 Bestimmungen ist eine Kochhydrolyse eingeschaltet, wobei das Verhältnis der 3 Kolorimetriemethoden geringfügig von dem ohne Kochhydrolyse gefundenen Verhältnis abweicht.

Die von BUTENANDT 1958 mit Kochhydrolyse gefundenen Mittelwerte liegen etwas höher als die von mir ohne Kochhydrolyse aufgestellten Mittelwerte.

Dagegen weicht das von mir gefundene Verhältnis der Mittelwerte aller Kinder (1 : 2,5 : 1,2) und ebenso die mittlere Relation aus allen Einzelrelationen (1 : 2,7 : 1,3) kaum von dem von BUTENANDT 1958 aufgestellten Verhältnis der Mittelwerte aller Kinder (1 : 2,5 : 1,4) und der mittleren Relation aus allen Einzelreaktionen (1 : 2,7 : 1,6) ab.

- 9) Mit einer 8fachen, 2 vierfachen und 10 Doppelbestimmungen wird die Fehlergrenze der Methode ermittelt, die zwischen $\pm 8\%$ und $\pm 10\%$ liegt.

LITERATURVERZEICHNIS

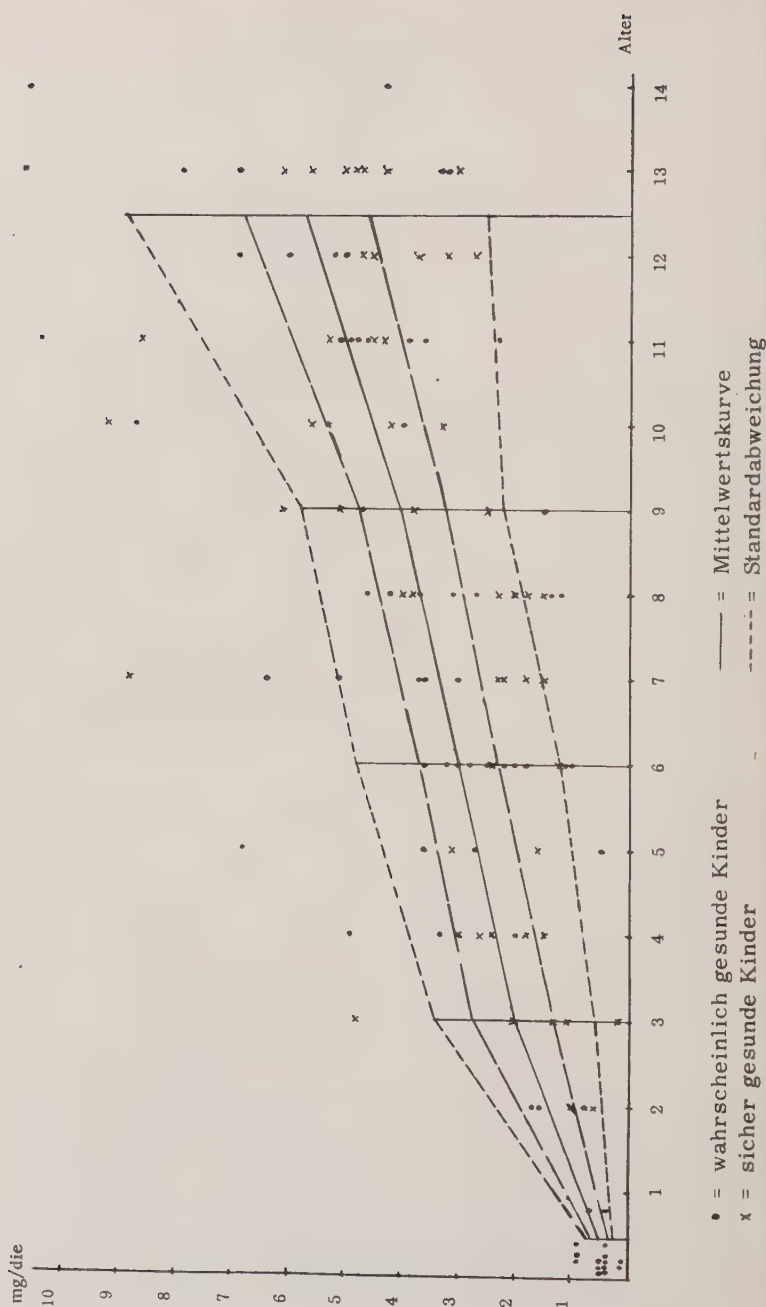
- 1) Appleby, J.I.; E. Gibson, J.K. Norymbersky, R.D. Stubbs:
Bioch. J. 60, 453, 1955
- 2) Bagett, B.; R.A. Kinsella, J.R. Doisy, E.A. Doisy:
J. of Biol. Chem. 203, 1013, 1953
- 3) Biebrich, J.R.; E. Bohe, B. Zimmermann:
Klin. Wschr. 34, 469, 1956
- 4) Borth, R.; A. Limder, H. Riodel:
Acta Endocrinol. 25, 33, 1957
- 5) Breuer, H.; L. Hocke: Klin. Wschr. 187, 1957
- 6) Brooks, C.J.W.; J.K. Norymbersky:
Bioch. J. 55, 361, 1953
- 7) Brüning, J.: Dissertation 1958
- 8) Butenandt, J.: Dissertation 1958
- 9) Callow, N.H.; R.K. Callow, C.W. Emmens:
Bioch. J. 32, 1312, 1938
- 10) Callow, R.K.: "The chemical Assay of Steroids of the Androgen and adrenocortical Hormone Groups", in "Hormone Assay", New York 363, 1950
- 11) Cox, R.J.: Bioch. J. 52, 339, 1952
- 12) Diczfalusy, E.; L.O. Planton, E. Birke, A. Westman:
Acta Endocrinol. 18, 356 - 373, 1955
- 13) Diczfalusy, E.; E. Birke, L.O. Planton:
Klin. Wschr. 225, 1956
- 14) Giraud, A.G.; Sandulesco: Helv. Chim. Acta 19, 1095, 1936
- 15) Gornald, A.G.; M.P. Mc Donald:
J. Biol. Chem. 201, 279, 1953
- 16) Heard, R.H.D.; H. Sobel, E.H. Venning:
J. Biol. Chem. 165, 687, 1946
- 17) Holtdorf, A.F.; F.C. Koch:
J. of Biolog. Chem. 135, 377, 1940

- 18) Jorgensen, M.: Acta Endocrinol. 26, 424, 1957
- 19) Laros, K.: Z. Inn. Med. 10, 641, 1955
- 20) Liebermann, S.; L.B. Hariton, K. Dobriner:
Federat. Proc. 9, 197, 1950
- 21) Liebermann, S.; L.B. Hariton, K. Dobriner:
Federat. Proc. 10, 216, 1951
- 22) Liebermann, S.; B. Mond, E. Smyles:
Recent Progr. in Hormon Res. 9, 113, 1954
- 23) Loewenstein, B.E.; A.C. Corcoran, J.H. Page:
Endocrinol. 39, 82, 1946
- 24) Nelson, D.H.; L.T. Samuels:
J. clin. Endocrin. a. Metabolism 12, 519, 1952
- 25) Norymbersky, J.K.: Nature 170, 1074, 1952
- 26) Norymbersky, J.K.; R.D. Stubbs, H.F. West:
Lancet 27, 1276, 1953
- 27) Porter, C.C.; R.H. Silber:
J. biol. Chem. 185, 201, 1950
- 28) Porter, C.C.; R.H. Silber:
J. Biol. Chem. 210, 923, 1954
- 29) Rosenkilde, H.; W. Schroeder:
Z. für Vitamin- und Hormonforschung 8, 132 und
250, 1956
- 30) Schild, W.: Klin. Wschr. 32, 326, 1954
- 31) Schneider, J.J.: J. Biol. Chem. 194, 337, 1952
- 32) Spiegelhoff, W.; D. Weber, K.H. Wiedehage, O. Ortiz:
Acta Endocrinol. 18, 47, 1955
- 33) Staudinger, H.; M. Schmeisser:
Biochem. Z. 321, 83, 1950
- 34) Staudinger, H.; V. Bauer:
Klin. Wschr. 32, 330, 1954
- 35) Talbot, N.B.; A.M. Butler, E.A. Mc Lachlan, R.H. Jones:
J. Biol. Chem. 136, 365, 1940

- 36) Talbot, N.B.; J. Ryan, J.K. Wolfe;
J. Biol. Chem. 148, 593, 1943
- 37) Talbot, N.B.; J. Ryan, J.K. Wolfe;
J. Biol. Chem. 151, 607, 1943
- 38) Talbot, N.B.; J. Ryan, J.K. Wolfe;
J. Biol. Chem. 160, 535, 1945
- 39) Ulstrom, C.R. A.: "Adrenal Function in Infants and Children", Report
of the Thirteenth M.A.R. Pediatric Research Con-
ferende 1954
- 40) Wilson, H.: Arch. Biochemistry 52, 217, 1954
- 41) Zeisel, H.; M. Pressler: Zschr. f. Kinderkrk. 72, 675, 1953
- 42) Zeisel, H.; H. Pressler: Zschr. f. Kinderkrk. 73, 615, 1953
- 43) Zimmermann, W.: Z. physiol. Chemie, 233, 257, 1935
- 44) Zimmermann, W.: Z. physiol. Chemie 245, 47, 1936
- 45) Zimmermann, W.: Deutsche med. Wochenschrift 1363, 1951
- 46) Zimmermann, W.; H.U. Anton, D. Pontius:
Z. physiol. Chemie 289, 91, 1952
- 47) Zimmermann, W.: Z. physiol. Chemie 300, 141, 1955

ABBILDUNG 1

17-KGS-Ausscheidung (Methode I)



17-KGS-Ausscheidung (Methode II)

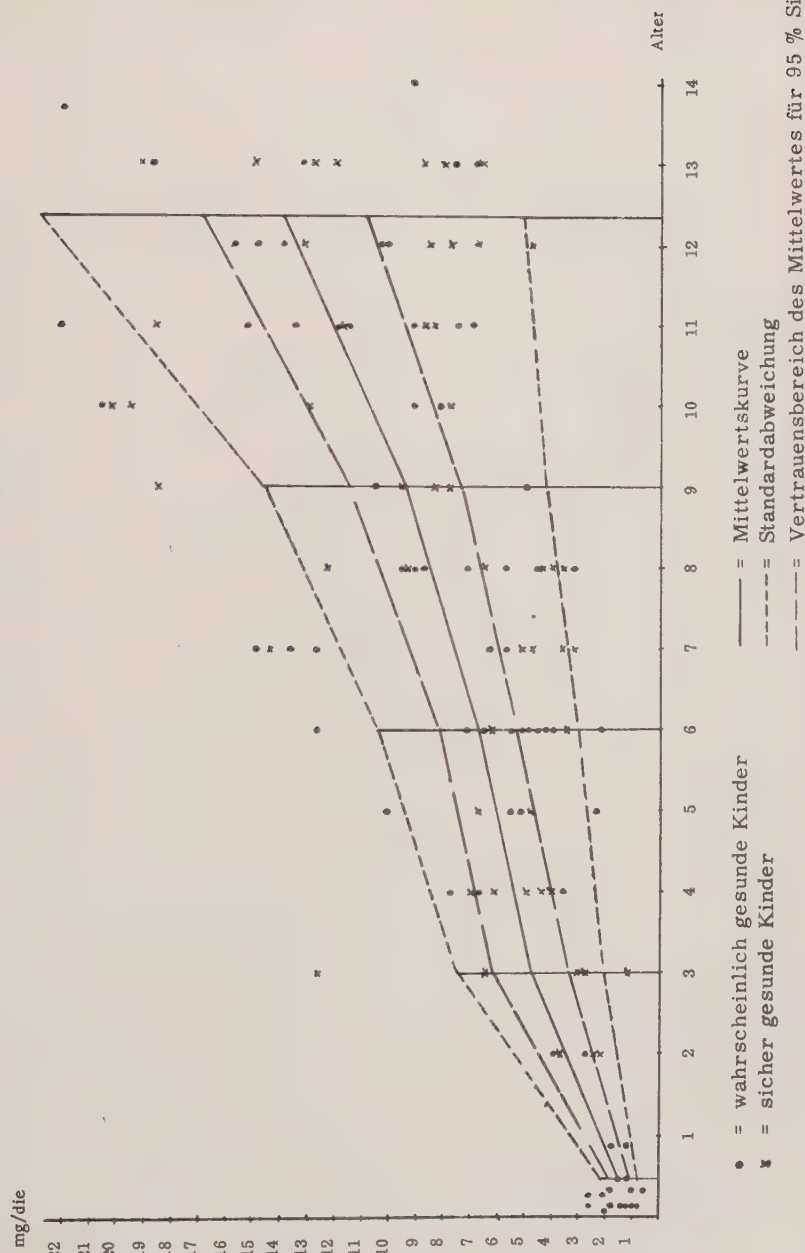


ABBILDUNG 3

17-KGS-Ausscheidung (Methode III)

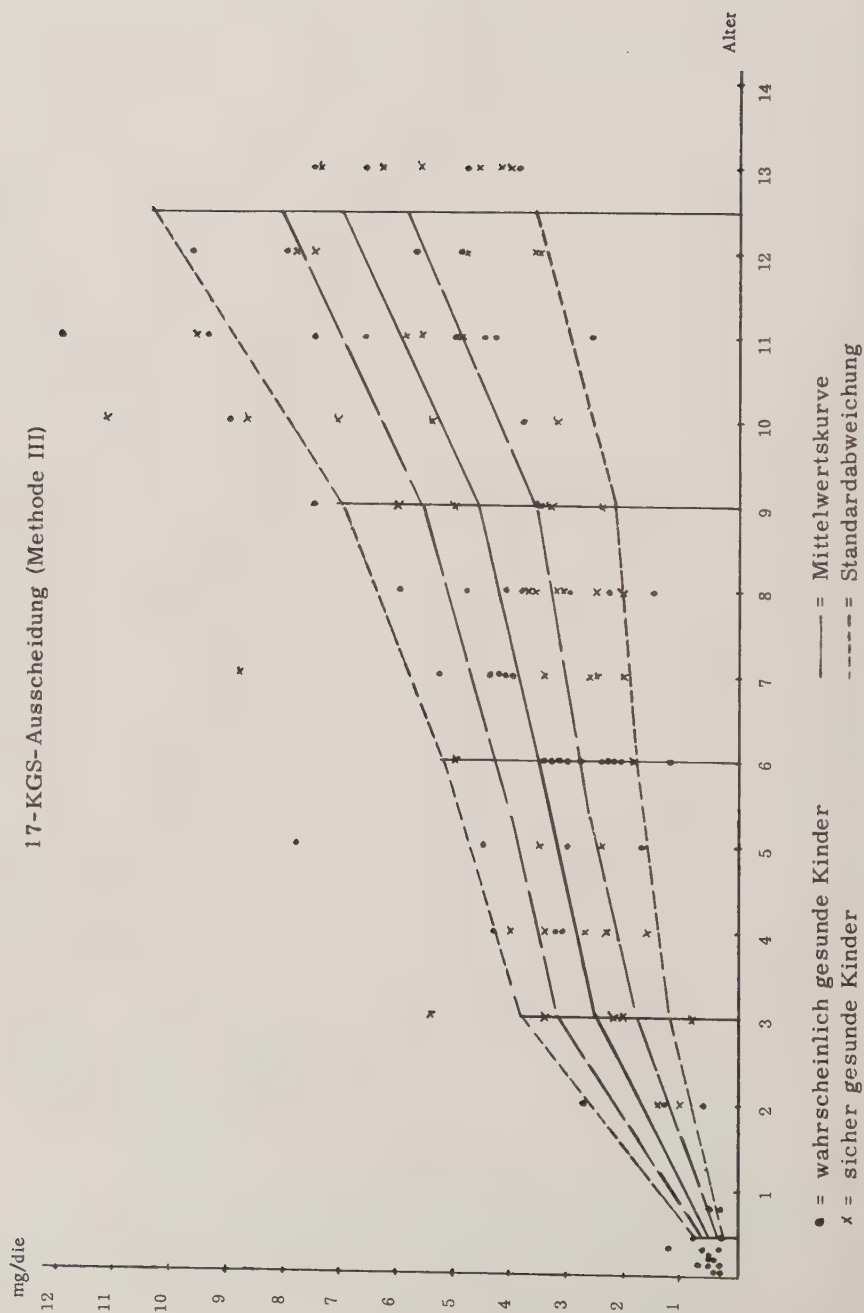


ABBILDUNG 4

17-KGS-Ausscheidung (Methode I unkorrigiert)

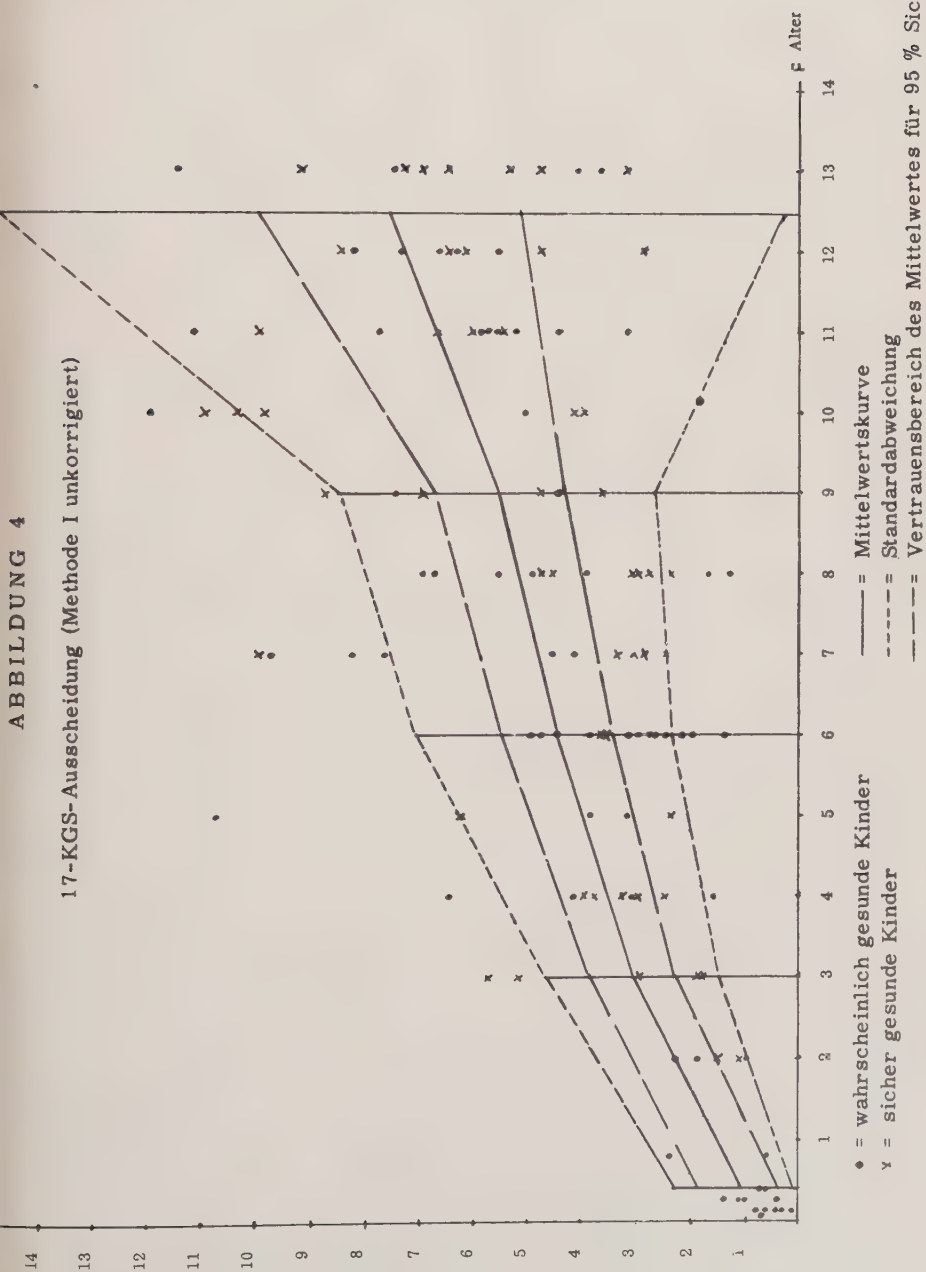


ABBILDUNG 5
Mittelwertskurven der Methoden I, II und III

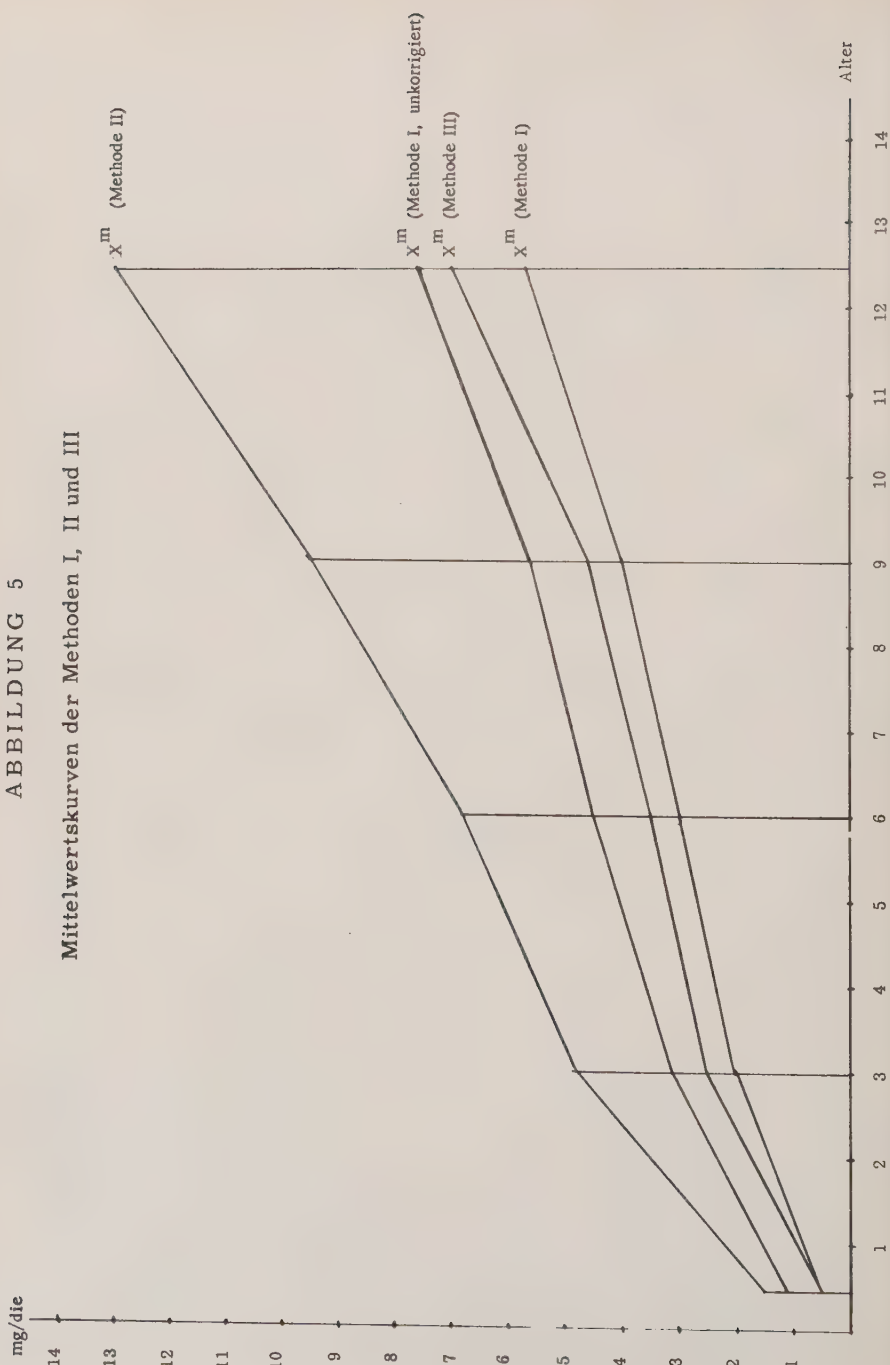
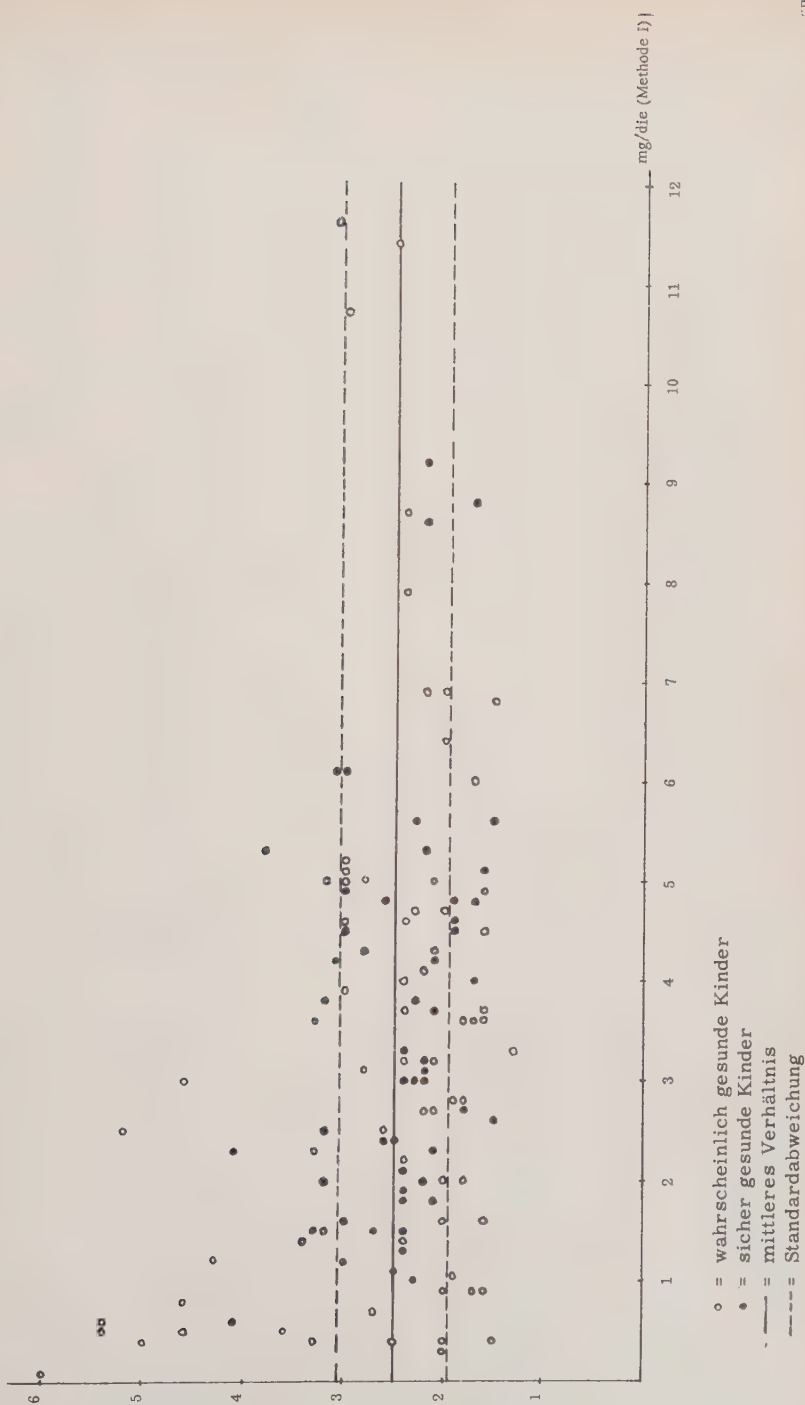


ABBILDUNG 8



Verhältnis der Methoden III/I

ABBILDUNG 7

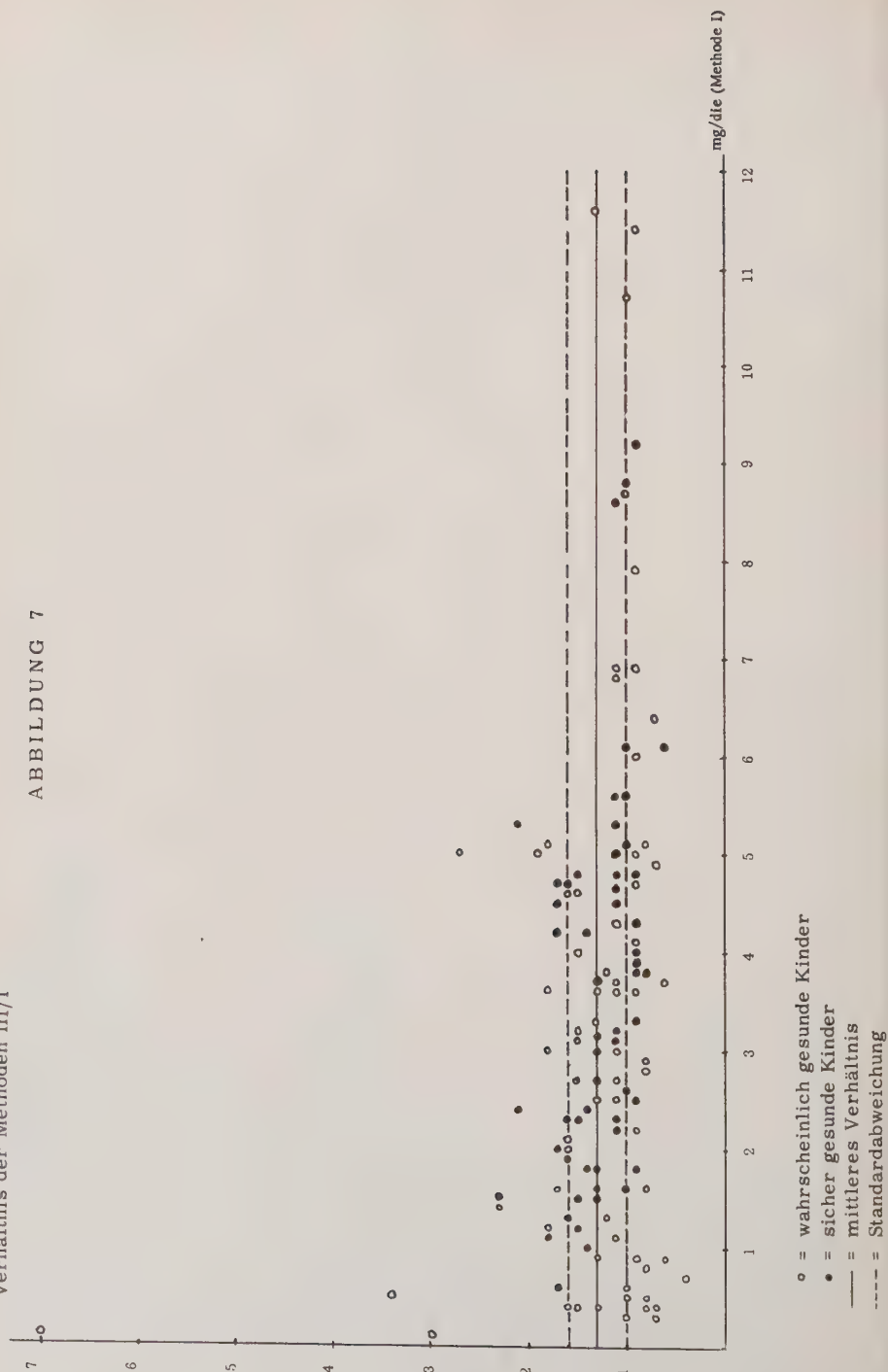
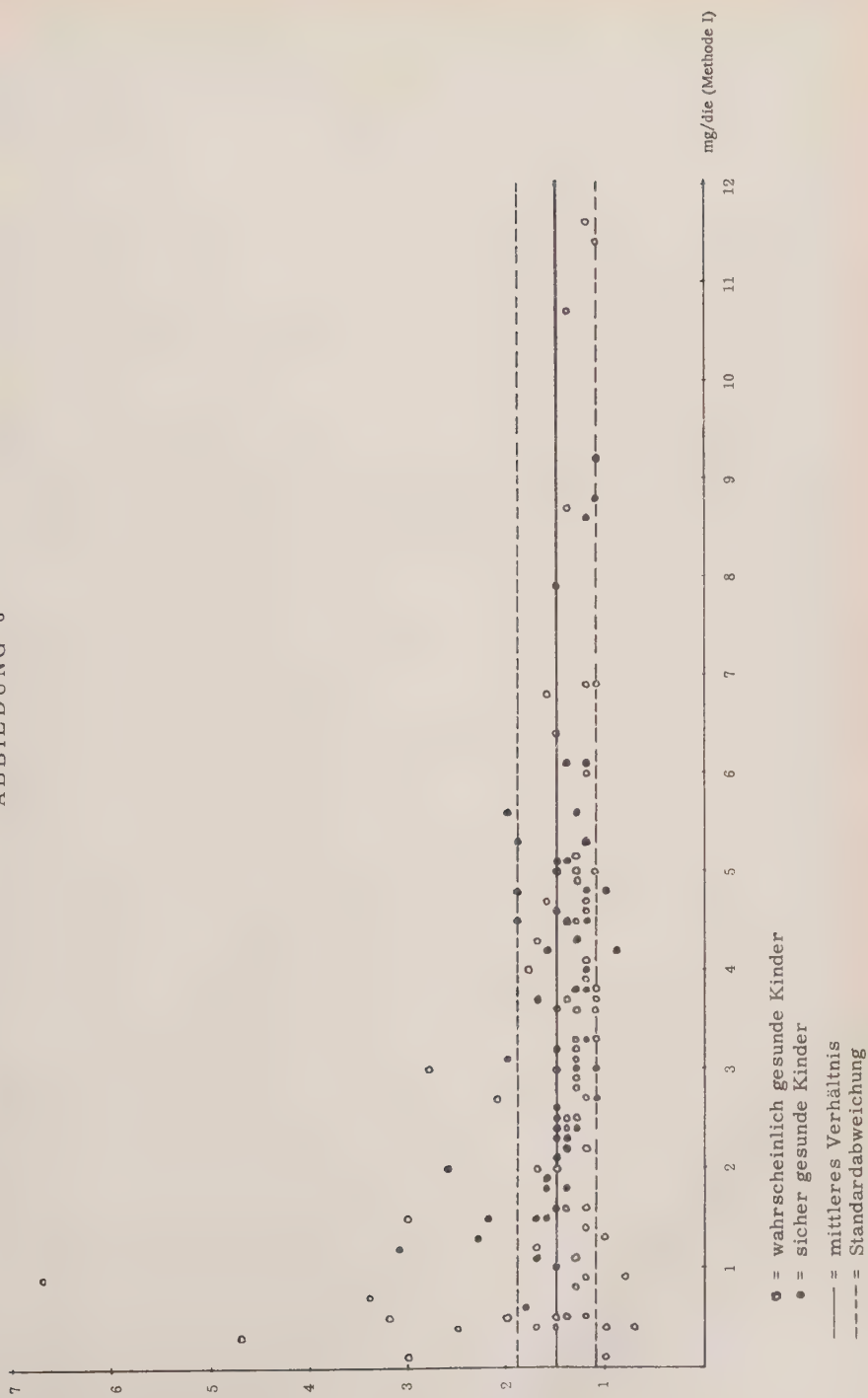


ABBILDUNG 6



L E B E N S L A U F

Ich, Günter Widmaier wurde am 14.3.1934 als Sohn des Oberkellners Hermann Widmaier und dessen Ehefrau Regina Widmaier geb. Grimm in Frankfurt/Main geboren.

Am 20. März 1940 trat ich in die Volksschule in Frankfurt/Main ein. Infolge Evakuierung weiterer Schulbesuch bis zum 10. Lebensjahr in Merkenfritz/Oberhessen. Im August 1944 Eintritt in die "Oberschule für Jungen" in Gedern/Oberhessen, die ich bis zur Obersekundareife besuchte. Im Frühjahr 1951 Eintritt in das Realgymnasium in Büdingen/Hessen, das ich bis zum Abitur besuchte. Erlangung des Matürum im Frühjahr 1954.

Im Mai 1954 Übersiedlung nach Frankfurt/Main und Beginn des Medizinstudiums an der Johann-Wolfgang v. Goethe Universität in Frankfurt/Main. Nach 5-semesterigem Studium absolvierte ich im Juli 1956 das medizinische Vorexamen. Im Oktober 1956 erfolgte die Übersiedelung nach München, um hier mein Studium zu beenden. Nach einem 7-semesterigen klinischen Studium mache ich im Sommersemester 1960 mein Staatsexamen.

